

Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор)

И. В. Острова¹, Н. В. Голубева¹, А. Н. Кузовлев¹, А. М. Голубев^{1,2}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российский университет дружбы народов, Россия,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Prognostic Value and Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Brain Injuries (Review)

Irina V. Ostrova¹, Natalya V. Golubeva¹, Artem N. Kuzovlev¹, Arkady M. Golubev^{1,2}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Нейротрофины — это белки, играющие важную роль в функционировании нервной системы, регулируя клеточную пролиферацию, дифференцировку, процессы выживания и гибели нейронов, участвуя в механизмах нейрональной пластичности. Мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor — BDNF) — один из наиболее охарактеризованных представителей семейства нейротрофинов, которому в последние годы уделяется пристальное внимание. Его считают одним из ключевых медиаторов выживания и восстановления нейронов, а снижение содержания BDNF является общим механизмом, лежащим в основе развития различных нейродегенеративных заболеваний. В обзоре рассмотрены изменения содержания BDNF при повреждении мозга, вызванном ишемией и травмой, перспективы его использования в клинике в качестве маркера нарушения функций мозга, а также возможности его применения для лечения постишемических энцефалопатий.

Ключевые слова: BDNF; нейротрофины; головной мозг; ишемия; черепно-мозговая травма (ЧМТ); нейропротекция

Neurotrophins are proteins that play an important role in the nervous system functioning by regulating cell proliferation, differentiation, processes of neuronal survival and death, and by participating in the mechanisms of neuronal plasticity. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the most well-described representatives of the neurotrophin family, which has received close attention over recent years. It is considered one of the key mediators of neuronal survival and recovery, and a drop of the BDNF level is considered a common mechanism underlying the development of various neurodegenerative diseases. The review discusses changes in BDNF levels in ischemic and traumatic brain damage, the prospects of its use in the clinical practice as a marker of brain dysfunction, as well as the possibility of its use for the treatment of post-ischemic encephalopathies.

Keywords: BDNF; neurotrophins; brain; ischemia; traumatic brain injury (TBI); neuroprotection

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-70-86

Введение

Поиск биомаркеров повреждения нейронов, а также разработка новых способов коррекции постишемических нарушений функций мозга являются приоритетными направлениями современной науки [1–3]. Для разработки патогенетически обоснованных подходов к профилактике и коррекции постишемических энцефалопатий необходимо исследовать закономерности процесса повреждения нейронов, а также выявлять факторы, способствующие поддержанию их устойчивости к ишемии.

Introduction

The search for biomarkers of neuronal damage, as well as the development of new methods of correction of post-ischemic brain dysfunctions are the priorities of modern science [1–3]. In order to develop pathogenetically justified approaches to the prevention and correction of post-hypoxic encephalopathies, it is necessary to investigate the patterns of neuronal damage, as well as to identify factors that contribute to the maintenance of their resistance to ischemia.

Адрес для корреспонденции:

Ирина Васильевна Острова
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Correspondence to:

Irina V. Ostrova
E-mail: irinaostrova@mail.ru

К эндогенным нейротрофическим факторам относят нейротрофины. Это уникальное семейство полипептидных ростовых факторов, которые играют важную роль в функционировании нервной системы, участвуя в процессах развития, выживания и гибели нейронов, а также в механизмах нейрональной пластичности. Один из главных представителей этого семейства — мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor — BDNF) — считается одним из ключевых медиаторов выживания и восстановления нейронов [4–6].

BDNF экспрессируется в развивающемся и зрелом мозге млекопитающих. Он синтезируется не только в нейронах, но и в тромбоцитах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелия, печени [4, 7]. BDNF участвует в процессах обучения и памяти, способствуя росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов [8–10], регулирует нейрогенез [11, 12]. Также он стимулирует регенерацию и рост поврежденных нервных волокон [4]. Была выявлена важная роль BDNF в восстановлении функций мозга при различных патологических состояниях [6, 13–15]. Данные литературы свидетельствуют о том, что снижение содержания BDNF ассоциировано с развитием различных нейродегенеративных заболеваний [16, 17]. Вместе с тем, повышение его содержания в головном мозге способствует восстановлению нарушенных функций [17, 18].

Приведенные факты дают основание полагать, что BDNF может служить перспективным маркером энцефалопатии у больных в критическом состоянии, а также — иметь существенное прогностическое значение в клинике.

В настоящем обзоре рассмотрены изменения содержания BDNF при ишемии мозга, перспективы его использования в клинике в качестве маркера повреждения мозга, а также его терапевтический потенциал для лечения постинсультных неврологических расстройств.

Уровень экспрессии BDNF в постинсультном периоде

Имеются данные как об увеличении, так и об уменьшении уровня экспрессии BDNF в мозге в постинсультном периоде.

В ряде работ отмечено повышение содержания BDNF в мозге после ишемии: в гиппокампе через 12–24 ч после 8-минутной остановки сердца у крыс, вызванной асфиксией [19], в гиппокампе и черной субстанции через 1 неделю после фокальной церебральной ишемии [20, 21]. У крыс с ишемией переднего мозга (двусторонняя окклюзия сонных артерий и последующая 8-минутная системная гипотензия) было также выявлено усиление экспрессии гена BDNF в гиппокампе и коре головного мозга [22]. Очаговая ишемия (микроэмболия сосудов головного мозга) у крыс вызыва-

Neurotrophins are considered endogenous neuroprotective factors. This is a unique family of polypeptide growth factors that significantly contribute to the functioning of the nervous system by participating in neuronal development, survival and death, as well as in the mechanisms of neuronal plasticity. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), one of the main representatives of this family, is considered one of the key mediators of neuronal survival and recovery [4–6].

BDNF is expressed in the developing and mature mammalian brain. It is synthesized not only in neurons, but also in platelets, astrocytes, microglial, endothelial and liver cells [4, 7]. BDNF participates in learning and memory processes promoting growth and differentiation of new neurons and synapses [8–10] and regulates neurogenesis [11, 12]. It also stimulates regeneration and growth of damaged nerve fibers [4]. The important role of BDNF in restoring brain functions in various pathological conditions was demonstrated [6, 13–15]. Literary data indicate that the decrease in BDNF level is associated with the development of various neurodegenerative diseases [16, 17]. At the same time, increased level of BDNF in brain contributes to the restoration of impaired functions [17, 18].

These facts have provided reason to believe that BDNF serves as a promising marker of encephalopathy in critically ill patients, as well as possesses significant prognostic value for the clinical practice.

This review discusses changes in BDNF levels in brain ischemia, the prospects of its use in the clinical practice as a marker of brain damage, as well as its therapeutic potential for the treatment of post-ischemic neurological disorders.

The level of BDNF expression in the post-ischemic period

There are data on both increased and decreased levels of BDNF expression in the brain in the post-ischemic period.

A number of studies showed an increase in BDNF in the brain after ischemia: in hippocampus, 12–24 h after 8-minute cardiac arrest in rats caused by asphyxia [19]; in hippocampus and substantia nigra, 1 week after focal cerebral ischemia [20, 21]. In rats with forebrain ischemia (bilateral occlusion of carotid arteries and subsequent 8-minute systemic hypotension), an increase in BDNF gene expression in the hippocampus and cerebral cortex was also found [22]. Focal ischemia (cerebral vascular microembolism) in rats caused an increase in BDNF expression in both hemispheres; at that, a more pronounced and prolonged BDNF expression was noticed in the affected hemisphere. There was no correlation between the BDNF level and the severity of neuronal damage. There was an increase in BDNF immunoreactivity in neurons and ependymal cells of the pia mater (4 h and 24 h later) in the contralateral hemisphere. In the ipsi-

ла повышение экспрессии BDNF в обоих полушариях, более выраженное и продолжительное в пораженном полушарии. При этом не было выявлено корреляции между содержанием BDNF и тяжестью повреждения нейронов. В контралатеральном полушарии наблюдалось увеличение BDNF иммунореактивности в нейронах и эпендимальных клетках мягкой мозговой оболочки (через 4 ч и 24 ч), а в ипсилатеральном (пораженном) полушарии — не только в нейронах и эпендимоцитах, но и в клетках микроглии (через 24 ч), эндотелиальных клетках артериол (через 4 ч и 24 ч). Однако через 8 дней BDNF иммунореактивность в нейронах существенно снижалась, при этом резко возрастая в клетках астроцитарной глии [23]. Это может свидетельствовать о том, что основным источником BDNF на поздней стадии инсульта является активированная астроглия. Повышение числа BDNF-позитивных клеток в слое I неокортекса было обнаружено через 8 дней после односторонней окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) у крыс [7]. Анализ показал, что основной вклад в повышение уровня экспрессии BDNF на данном этапе вносят клетки микроглии.

С другой стороны, множество исследований свидетельствует о снижении уровня экспрессии BDNF в постишемическом периоде. Так, ОСМА у крыс и мышей вызывала уменьшение экспрессии BDNF в гиппокампе (поле CA1) [24–28], коре [25, 28, 29] и мозжечке [25]. Микроэмболия мозговых артерий у крыс также приводила к снижению уровня экспрессии BDNF в ипсилатеральном полушарии мозга [30]. Во многих случаях снижение содержания BDNF сопровождается нейрональной дегенерацией [26, 29]. На модели 10-минутной остановки сердца у крыс (внутриторакальное пережатие сосудистого пучка сердца) также было выявлено уменьшение уровня экспрессии BDNF в популяциях пирамидных нейронов гиппокампа и клеток Пуркинже мозжечка [31]. При этом наблюдалось снижение общей плотности нейронов. Важно отметить, что гибели подвергались только неэкспрессирующие и слабоэкспрессирующие BDNF клетки. Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между снижением экспрессии BDNF и постреанимационной гибелью нейронов.

В целом, изложенные выше данные дают основание полагать, что уровень экспрессии BDNF в нейронах является одним из факторов, существенно повышающих их устойчивость к ишемии-реперфузии.

Необходимо отметить, что характер изменения экспрессии BDNF, а также выраженность повреждения нейронов может варьировать в зависимости от возраста и половой принадлежности. Так, у взрослых песчанок, перенесших 5-минутную ишемию мозга, гибель пирамидных нейронов в гиппокампальном поле CA1 происходила уже через 4 дня, а у молодых мышей — только через 7 дней [32].

lateral (affected) hemisphere, BDNF protein overexpression was found not only in neurons and ependymocytes, but also in microglial cells (in 24 h) and endothelial cells of arterioles (in 4 h and 24 h). However, 8 days later, BDNF immunoreactivity in neurons decreased significantly; at that it increased sharply in astrocytic glial cells [23]. This data indicate that activated astroglia is the main source of BDNF in the late stage of stroke. Increased count of BDNF-positive cells in a layer I of the neocortex was detected 8 days after unilateral middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats [7]. The analysis showed that the main contribution to the increase in the level of BDNF expression at this stage is made by microglial cells.

On the other hand, various studies show a decrease in the level of BDNF expression in the post-ischemic period. For example, MCAO in rats and mice caused a decrease in BDNF expression in the hippocampus (CA1 field) [24–28], cortex [25, 28, 29], and cerebellum [25]. Cerebral artery microembolism in rats also led to a decrease in BDNF levels in the ipsilateral cerebral hemisphere [30]. In many cases, BDNF level reduction is accompanied by neuronal degeneration [26, 29]. The model of 10-minute cardiac arrest in rats (intrathoracic clamping of vascular fascicle) also demonstrated a decrease in BDNF expression level in populations of hippocampal pyramidal neurons and cerebellar Purkinje cells [31]. At that, there was a decrease in the total density of neurons. It is important to note that only non-expressing and weakly expressing BDNF cells were killed. The findings indicate a relationship between the decrease in BDNF expression and post-resuscitation neuronal death.

In general, the above data suggest that the level of BDNF expression in neurons is one of the factors that significantly increases their resistance to ischemia-reperfusion.

It should be noted that the nature of changes in the BDNF expression, as well as the severity of neuronal damage can vary depending on age and gender. For example, the death of pyramidal neurons in the hippocampal CA1 field of adult gerbils that underwent 5-minute brain ischemia occurred in 4 days, and in young mice only in 7 days [32]. At the same time, in adult gerbils, immunoreactivity to BDNF in the CA1 field 4 and 7 days after ischemia-reperfusion was significantly lower compared to the reference group, and in young gerbils there was an increase in BDNF immunoreactivity 4 days later, and a decrease by day 7. Thus, the death of neurons occurred with underlying drop of the BDNF level. It has been demonstrated that post-resuscitation shifts in the level of BDNF expression and the processes of neuronal death in the Purkinje cell population in male rats develop earlier than in females (on the 4th and 7th days, respectively) after cardiac arrest of the same duration [31]. At the same time, unlike males, in the population of hippocampal pyramidal cells in females, there were no

При этом у взрослых песчанок иммунореактивность к BDNF в поле CA1 через 4 и 7 дней после ишемии-реперфузии была заметно снижена по сравнению с контролем, а у молодых песчанок через 4 суток происходило повышение BDNF иммунореактивности, а к 7 суткам — снижение. Таким образом, гибель нейронов происходила на фоне уменьшения содержания BDNF. Показано, что после остановки сердца одинаковой длительности постреанимационные сдвиги уровня экспрессии BDNF и процессы гибели нейронов в популяции клеток Пуркинье у самцов крыс развиваются раньше, чем у самок (на 4-е и 7-е сутки, соответственно) [31]. При этом, в популяции пирамидных клеток гиппокампа у самок, в отличие от самцов, не происходило изменений BDNF-иммунореактивности, и процесс гибели нейронов не развивался.

Механизмы действия BDNF

BDNF опосредует свое положительное действие через тропомиозинкиназный рецептор — TrkB [10, 12], взаимодействие с которым запускает каскады внутриклеточных сигнальных молекул, направленных на пролиферацию, выживание нейронов и поддержание нормальной синаптической пластичности: каскад Ras/MAPK (белок саркомы крысы/митоген-активируемая протеинкиназа), PI3K/Akt (фосфатидил-инозитол-3-киназа/протеинкиназа) и PLC- γ 1/PKC (фосфолипаза C- γ 1/протеинкиназа C) [10, 33] (рис.). Существует несколько предполагаемых путей защитного действия BDNF: 1) антиапоптотический — за счет повышения уровня экспрессии Bcl-2 и снижения содержания внутриклеточного кальция [34, 35]; 2) противовоспалительный — за счет супрессии фактора некроза опухоли (TNF- α), повышения экспрессии интерлейкина-10 [4]; 3) защита от оксидативного повреждения ДНК за счет стимуляции выработки эндонуклеазы APE1 — ключевого фермента репарации ДНК [36]; 5) улучшение регенерации нейронов, спраутинга аксонов, синаптогенеза и ангиогенеза [1, 37, 38].

Прогностическая значимость BDNF

В многочисленных исследованиях было показано, что содержание BDNF снижено при различных расстройствах центральной нервной системы, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания [16, 17]. Вместе с тем, повышение содержания BDNF в головном мозге способствует восстановлению нарушенных функций [13].

Энцефалопатия — довольно частое осложнение у больных в критических состояниях. Наиболее грозные ее проявления — кома и делирий — состояния, связанные с повышенной летальностью у таких больных. Инструментальные методы исследований не всегда позволяют своевременно

changes in BDNF immunoreactivity, and the process of neuronal death did not develop.

Mechanisms of action of BDNF

BDNF mediates its positive action through a tropomyosin receptor kinase called TrkB [6], binding to which triggers cascades of intracellular signaling molecules aimed to the neuronal proliferation, survival and the maintenance of normal synaptic plasticity: Ras/MAPK cascade (rat sarcoma protein/mitogen-activated protein kinase), PI3K/Akt (phosphatidyl inositol-3-kinase/protein kinase) and PLC- γ 1/PKC (C- γ 1 phospholipase/protein kinase C) [10, 33] (fig.). There are a few possible mechanisms of BDNF protective action: 1) antiapoptotic: by improving regulation of the Bcl-2 level and reducing the intracellular calcium level [34, 35]; 2) anti-inflammatory: due to suppression of the tumor necrosis factor (TNF- α), increase of the interleukin-10 expression [4]; 3) protection from oxidative DNA damage by stimulating production of endonuclease APE1, a key enzyme of DNA repair [36]; 5) improvement of neuronal regeneration, axon sprouting, synaptogenesis and angiogenesis [1, 37, 38].

Prognostic value of BDNF

Numerous studies have shown that the BDNF level is reduced in various disorders of the central nervous system, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases [16, 17]. At the same time, an increase in its brain level contributes to the restoration of impaired functions [17, 18].

Encephalopathy is a fairly common complication in critically ill patients. Coma and delirium are the most dangerous its manifestations that are associated with increased mortality rates in such patients. Instrumental tests do not always allow timely diagnosis of delirium. Immunocytochemical methods for detecting qualitative and quantitative changes in neuron-specific proteins in biological fluids (blood, cerebrospinal fluid) can help in this [39]. High sensitivity, accuracy and small amounts of material required for the study are important advantages of this method in comparison with other diagnostic methods, as well as the possibility of earlier detection of diagnostically significant changes in the level of markers of brain tissue damage [40]. The use of this method can improve prognosis and help to choose the therapy. The search for specific biomarkers of brain dysfunctions remains one of the main tasks of experimental and clinical studies.

It is believed that a high BDNF level is necessary for the brain to restore lost functions, while the inability to maintain an adequate amount of this protein is associated with impaired brain function and, possibly, with increased mortality [39]. A number of studies confirm this assumption. For example, in a pilot study by Ritter et al. (2012), there was a decrease in plasma BDNF level in dead patients admitted to the intensive

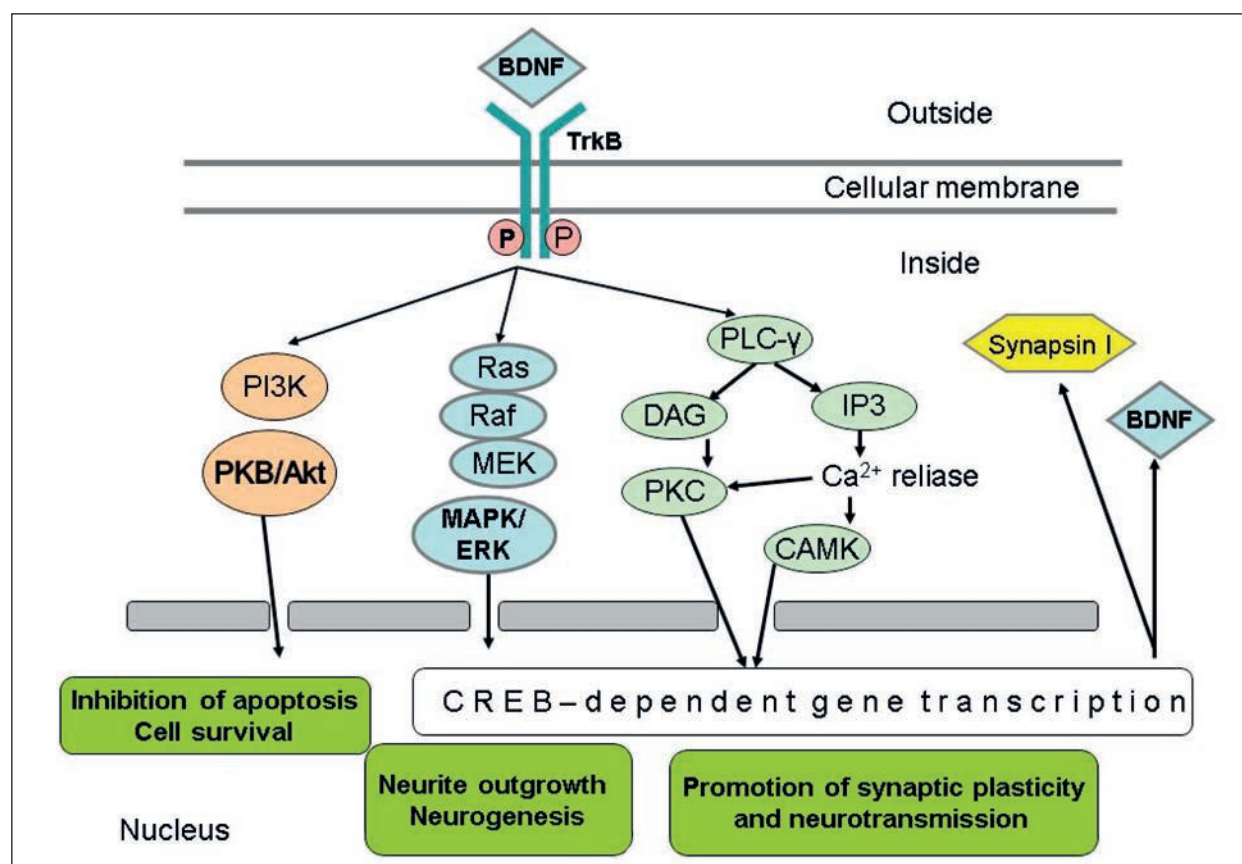


Рис. Сигнальные каскады, запускаемые BDNF и его рецептором TrkB.

Fig. Signal cascades triggered by BDNF and its TrkB receptor.

Note. Ras — small GTPase; Raf — MEK kinase; MEK — kinase of the mitogen-activated protein kinase; MAPK/ERK — mitogen-activated protein kinase; CREB — cyclic AMP-dependent transcription factor; PI3K — phosphatidylinositol-3-kinase; PKB/Akt — protein kinase; inositol triphosphate (IP3) and diacylglycerol (DAG). The binding of neurotrophin (or its mimetic) to the extracellular domain of the TrkB receptor leads to its dimerization and autophosphorylation of tyrosine residues of the cytoplasmic domain, which become binding sites to adaptor proteins. Ras-MAPK and PI3K-PKB pathways are activated through them. PKB inhibits apoptosis by inhibiting proapoptotic protein Bad. Phospholipase C-γ (PLC-γ) is also activated resulting in increased intracellular Ca²⁺ levels and activation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CAMK) and protein kinase C (PKC). Each of these signaling pathways regulates gene transcription (CREB). As a result, the synthesis of BDNF and synapsin I (a protein involved in the formation of synaptic vesicles) increases.

Примечание. Ras — малая ГТФаза; Raf — киназа MEK; MEK — киназа митоген-активируемой протеинкиназы; MAPK/ERK — митоген-активируемая протеинкиназа; CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB/Akt — протеинкиназа В; инозитолтрифосфат (IP3) и диацилглицерин (DAG). Связывание нейротрофина (или его миметика) с внеклеточным доменом TrkB-рецептора приводит к его димеризации и аутофосфорилированию тирозиновых остатков цитоплазматического домена, которые становятся местами связывания с адаптерными белками. Через них происходит активация Ras-MAPK и PI3K-PKB путей. PKB ингибирует апоптоз, ингибируя проапоптотический белок Bad. Также активируется фосфолипаза C-γ (PLC-γ), что приводит к повышению внутриклеточного уровня Ca²⁺ и к активации Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CAMK) и протеинкиназы C (PKC). Каждый из этих сигнальных путей регулирует генную транскрипцию (CREB). В результате повышается синтез BDNF и синапсина I (белок, участвующий в образовании синаптических везикул).

диагностировать делирий. В этом могут помочь иммуноцитохимические методы выявления качественных и количественных изменений нейрон-специфических белков в биологических жидкостях (кровь, цереброспинальная жидкость) [39]. Важное преимущество данного метода по сравнению с другими методами диагностики — высокая чувствительность, точность и малые количества материала, необходимого для исследования, а также возможность более раннего выявления диагностически значимых изменений уровня маркеров повреждения ткани мозга [40]. Использование этого метода может улучшить прогнозирование,

care unit in a critical state, while in survivors, the content of this protein remained elevated [39]. In patients with closed craniocerebral trauma, an increase in serum BDNF levels correlated with a decrease in the severity of anxiety and improvement of cognitive functions [41]. Dysregulatory cognitive disorders in acute and delayed periods after mild and moderate TBI were associated with low quantitative serum BDNF levels [42]. There were positive changes in the scale of frontal dysfunction after treatment with Cerebrolysin, which was accompanied by an increase in the serum BDNF level. It is believed that BDNF serum concentration below 300 pg/ml in the acute period of

помочь при выборе терапии. Поиск специфических биомаркеров нарушений функций мозга остается одной из главных задач экспериментальных и клинических исследований.

Существует мнение, что высокое содержание BDNF необходимо мозгу для восстановления утраченных функций, при этом неспособность поддерживать адекватное количество этого белка связана с нарушением функции мозга и, возможно, с повышенной летальностью [39]. Целый ряд исследований подтверждает это предположение. Так, в пилотном исследовании Ritter et al. (2012) было выявлено снижение содержания BDNF в плазме крови у умерших больных, поступивших в отделение реанимации в критическом состоянии, в то время как у выживших содержание этого белка оставалось повышенным [39]. У пациентов с закрытой черепно-мозговой травмой повышение концентрации BDNF в сыворотке крови коррелировало с уменьшением выраженности тревоги и улучшением когнитивных функций [41]. Когнитивные нарушения дизрегуляторного типа в остром и отдаленном периодах после ЧМТ легкой и средней степени тяжести были сопряжены с низким количественным содержанием BDNF в сыворотке крови [42]. После лечения церебролизинем наблюдалась положительная динамика по шкале лобной дисфункции, что сопровождалось повышением содержания BDNF в сыворотке крови. Полагают, что в остром периоде ушиба головного мозга концентрация BDNF в сыворотке крови ниже 300 пк/мл служит предиктором развития депрессии в отдаленном периоде. А содержание BDNF выше 600 пк/мл может расцениваться как высокий реабилитационный потенциал в отношении когнитивного функционирования [43]. Низкое содержание BDNF в плазме крови связывают с повышенной летальностью среди больных в критическом состоянии [41], также как и с высоким риском внезапного инсульта у пожилых людей [44]. Был проведен мета-анализ для оценки корреляции между содержанием периферического BDNF и развитием постинсультной депрессии [45]. Результаты исследования показали, что предрасположенность к развитию постинсультной депрессии связана с низкими концентрациями сывороточного BDNF на ранних стадиях инсульта.

В крупном исследовании Stanne et al. (2016) было установлено, что больные с ишемическим инсультом имеют значительно более низкие концентрации BDNF в сыворотке крови, чем в контроле [46]. Авторы не выявили взаимосвязи между содержанием BDNF и 3-месячным исходом. Однако пациенты с самыми низкими значениями BDNF имели повышенный риск неблагоприятного исхода как в 2-летнем, так и в 7-летнем наблюдении.

В проспективном мультицентровом исследовании Korley et al. (2016) была продемонстрирована диагностическая и прогностическая значимость

brain injury is a predictor of depression in the delayed period. BDNF levels of above 600 pg/ml can be considered a high rehabilitation potential for cognitive functioning [43]. Low plasma BDNF levels are associated with increased mortality in critically-ill patients [41], as well as with a high risk of sudden stroke in the elderly [44]. A meta-analysis was performed to assess the correlation between the level of peripheral BDNF and the development of post-ischemic depression [45]. Study findings showed that the predisposition to the development of post-ischemic depression is associated with low serum BDNF levels in the early stages of stroke.

In a large study by Stanne et al. (2016), it was found that patients with ischemic stroke have significantly lower serum BDNF levels than those in the reference group [46]. The authors found no relationship between BDNF levels and the 3-month outcome. However, patients with the lowest BDNF values had an increased risk of an unfavorable outcome in both 2-year and 7-year follow-up.

A prospective multicenter study by Korley et al. (2016) demonstrated diagnostic and prognostic significance of serum BDNF levels in patients with traumatic brain injury (TBI) of varying severity. At the same time, extremely low BDNF levels were observed in patients with incomplete functional recovery [18]. Low serum BDNF levels were observed in the group of patients with severe TBI who died within 7 days after hospitalization. Interestingly, there was an inverse correlation with the BDNF level in the cerebrospinal fluid [2].

However, some authors indicate ineffectiveness of BDNF as a clinical biomarker of TBI outcomes [47, 48]. For example, a prospective study of 120 patients with traumatic brain injury demonstrated no significant difference in plasma BDNF levels in survivors and deceased patients, as well as in patients with different types of TBI [47]. Concentrations of glutamate, lactate, BDNF and GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor) in cerebrospinal fluid were assessed in 20 patients with TBI on admission to the hospital [48]. It was found that these patients had increased BDNF levels in the cerebrospinal fluid, but no correlation with the 3-day outcome was demonstrated. At that, lactate and glutamate levels turned out to be prognostically significant. In a large study by Hughes (2018), the study of biomarkers of neurological and endothelial damage failed to reveal the relationship between the plasma BDNF concentration in critically ill patients upon admission to the intensive care unit and long-term impairment of consciousness [49].

In the study of the prognostic significance of BDNF, polymorphism of the gene encoding BDNF, namely, the rs6265 or Val66Met mutation, can play an important role. In this mutation, guanine (G allele) is replaced with adenine (A allele) at position 196 of the BDNF gene. As a result, there is a substitution of methionine (Met) for valine (Val) at codon 66 of the

сывороточного BDNF у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) различной степени тяжести. При этом крайне низкие значения BDNF были отмечены у пациентов с неполным функциональным восстановлением [18]. Пониженное содержание сывороточного BDNF наблюдалось в группе умерших больных с тяжелой ЧМТ в течение 7 дней после госпитализации. Интересно, что была выявлена обратная корреляция с содержанием BDNF в цереброспинальной жидкости [2].

Однако некоторые авторы указывают на неэффективность BDNF в качестве клинического биомаркера исхода ЧМТ [47, 48]. Так, в проспективном исследовании 120 пациентов с черепно-мозговой травмой не выявлено значительной разницы содержания BDNF в плазме крови выживших и умерших больных, а также у пациентов с разными видами ЧМТ [47]. У 20 пациентов с ЧМТ при поступлении в госпиталь оценивали концентрации глутамата, лактата, BDNF и GDNF (глиальный нейротрофический фактор) в спинно-мозговой жидкости [48]. Оказалось, что у этих больных было повышено содержание BDNF в ликворе, однако корреляции с 3-х дневным исходом не было выявлено. При этом прогностически значимым оказалось содержание лактата и глутамата. В крупном исследовании Hughes (2018) при изучении биомаркеров неврологического и эндотелиального повреждения не удалось выявить взаимосвязь между концентрацией BDNF в плазме крови больных в критическом состоянии при поступлении в отделения реанимации и долговременным нарушением сознания [49].

При изучении прогностической значимости BDNF важную роль может играть полиморфизм гена, кодирующего BDNF, а именно, мутация rs6265 или Val66Met. При этой мутации гуанин (аллель G) заменяется на аденин (аллель A) в 196 позиции гена BDNF. В результате происходит замена метионина (Met) на валин (Val) в 66 кодоне молекулы ДНК proBDNF. Согласно некоторым наблюдениям, Val66Met полиморфизм имеется у 30–50% людей [13, 50]. Полиморфизм Val66Met связывают с различиями в анатомии, физиологии и обучении у здоровых людей, с разным течением нейродегенеративных заболеваний [13, 50, 51], а также с повышенным риском развития депрессии [52]. Носители аллеля Met хуже выполняют тесты на эпизодическую память, у них меньше объем серого вещества гиппокампа и префронтальной коры головного мозга. У носителей аллеля Val, напротив, отмечены большие объемы серого вещества в префронтальной, затылочной коре, преклинье, крючке, верхней височной извилине [53]. Мутация Val66Met влияет на трансляцию BDNF мРНК, приводя к снижению производства и секреции BDNF в нейронах ЦНС [50, 54], что, в свою очередь, обуславливает ухудшение нейрональной пластичности и может оказывать негативное воздействие

proBDNF molecule of DNA. According to some observations, Val66Met polymorphism is found in 30–50% of people [13, 50]. The Val66Met polymorphism is associated with differences in anatomy, physiology and training in healthy people, with different severity of neurodegenerative diseases [13, 50, 51], as well as with an increased risk of depression [52]. Met allele carriers show worse test results for episodic memory, they have less volume of gray matter in the hippocampus and prefrontal cortex. In contrast, Val allele carriers had large amounts of gray matter in the prefrontal and occipital cortex, precuneus, uncinate gyrus, and superior temporal gyrus [53]. The Val66Met mutation affects the BDNF mRNA translation, leading to a decrease in the production and secretion of BDNF in CNS neurons [50, 54], which, in turn, causes deterioration of neuronal plasticity and can have a negative impact on the restoration of brain functions after stroke [13, 16]. According to clinical observations, in patients with this polymorphism, recovery of physical activity and cognitive abilities after stroke is slower and in a smaller extent [16, 50, 55]. It has been shown that Val66Met polymorphism may be important in predicting mortality in ischemic and hemorrhagic strokes and severe traumatic brain injury. [56]. The authors suggested that the Val allele of the BDNF gene is a factor ensuring the survival of patients with severe organic brain damage. In a recent study (meta-analysis of 1,287 cases of ischemic stroke and 272 cases of post-stroke depression), it was found that the GG genotype of BDNF in humans was associated with a significantly lower risk of ischemic stroke. However, no relationship between rs6265 polymorphism and post-stroke depression was found [54].

In general, more thorough studies of BDNF polymorphism are required to predict the course and outcome of post-ischemic encephalopathy, as well as to develop pathogenetically justified prevention and therapy of neurological disorders.

The above facts indicate that BDNF can serve as a marker of CNS dysfunctions in patients with brain damage, and in general, has a significant prognostic value in clinical practice.

Therapeutic potential of BDNF in severe brain damage

Exogenous introduction. Neuroprotective effect of exogenous BDNF was demonstrated in numerous experiments that employed different models of cerebral ischemia [11, 15, 13, 35, 57–61].

For example, intragastric infusion of BDNF after global cerebral ischemia in rats caused by MCAO prevented the death of hippocampal CA1 neurons [57]. A decrease in the necrosis zone after intraventricular infusion of BDNF was shown on the model of photoinduced thrombosis of cerebral blood vessels in rats [35]. Intravenous administration of BDNF in the acute post-ischemic period in rats (MCAO model) resulted

на восстановление функций мозга после инсульта [13, 16]. Согласно клиническим наблюдениям, у пациентов с данным полиморфизмом восстановление физической активности и когнитивных способностей после инсульта протекает медленнее и в меньшем объеме [16, 50, 55]. Было показано, что Val66Met полиморфизм может иметь важное значение при прогнозировании летальности при ишемическом и геморрагическом инсультах и тяжелой черепно-мозговой травме. [56]. Авторы предположили, что аллель Val гена BDNF является фактором, обеспечивающим выживаемость больных с тяжелым органическим поражением головного мозга. В недавнем исследовании (мета-анализ 1287 случаев ишемического инсульта и 272 случаев постинсультной депрессии), было установлено, что GG генотип BDNF у людей связан со значительно меньшим риском ишемического инсульта. Однако связи между полиморфизмом rs6265 и постинсультной депрессии не выявлено [54].

В целом, требуется более тщательное изучение полиморфизма BDNF для прогнозирования течения и исхода постишемической энцефалопатии, а также для разработки патогенетически обоснованной профилактики и терапии неврологических расстройств.

Рассмотренные факты указывают на то, что BDNF может служить маркером нарушений функций ЦНС у больных с повреждением головного мозга, и в целом — иметь существенное прогностическое значение в клинике.

Терапевтический потенциал BDNF при тяжелом повреждении головного мозга

Экзогенное введение. В многочисленных экспериментах на различных моделях ишемии головного мозга был продемонстрирован нейропротективный эффект экзогенного BDNF [11, 15, 13, 35, 57–61].

Так, внутрижелудочковая инфузия BDNF после глобальной ишемии мозга у крыс, вызванной ОСМА, предотвращала гибель нейронов поля СА1 гиппокампа [57]. На модели фотоиндуцированного тромбоза кровеносных сосудов головного мозга у крыс было отмечено уменьшение зоны некроза при внутрижелудочковой инфузии BDNF [35]. Внутривенное введение BDNF в остром постишемическом периоде у крыс (модель ОСМА) приводило к уменьшению зоны инфаркта в кортикальной и субкортикальной областях и снижению неврологического дефицита, а также к уменьшению числа проапоптотических нейронов в зоне пенумбры [59]. Интраназальное введение BDNF через 2 часа после экспериментального инсульта (модель ОСМА) у крыс приводило к заметному повышению содержания BDNF в тканях мозга. При этом также снижалось число апоптотических нейронов [61]. Внутривенное введение BDNF в сочетании с гипотермией приводило

in a decrease in the infarction zone in the cortical and subcortical areas and a decrease in neurological deficit, as well as a decrease in the number of proapoptotic neurons in the penumbra area [59]. Intranasal administration of BDNF 2 hours after the experimental stroke (MCAO model) in rats resulted in a noticeable increase in BDNF levels in brain tissues. The number of apoptotic neurons also decreased [61]. Intravenous administration of BDNF in combination with hypothermia led to a decrease in the infarction zone in rats in the post-ischemic period (MCAO model) [58]. Intranasal administration of BDNF and GDNF in acute hypobaric hypoxia contributed to increased survival rates of mice, as well as the restoration of motor activity and preservation of spatial memory in the post-hypoxic period [62].

Low molecular weight BDNF mimetics. The use of BDNF as a therapeutic agent is limited by poor penetration of this protein through the blood-brain barrier (BBB) and into brain tissue, as well as a short period of biological half-life [63–65].

Development of low molecular weight BDNF mimetics with high efficiency and improved pharmacokinetic properties is one of solutions to this problem [17, 63, 66]. For example, it was shown that intraperitoneal administration of BDNF dipeptide mimetics (GSB-106 and GSB-214) led to a significant reduction in the infarction volume and correction of behavioral disorders in rats after temporary focal cerebral ischemia (MCAO model) [67]. Another BDNF mimetic, LM22A-4, a TrkB receptor agonist, prevented neuronal degeneration, enhanced neurogenesis and improved functional recovery in studies on brain ischemia models *in vitro* and *in vivo* [63, 68].

Over recent years, much attention is paid to another TrkB receptor agonist, 7,8-dihydroxyflavone (7,8 DHF) [69]. It is a natural plant flavonoid that has a high affinity for the TrkB receptor, is able to penetrate the BBB and has a longer half-life as compared to the BDNF protein [70]. The therapeutic potential of 7,8 DHF was investigated on different models of neurodegenerative diseases, including TBI and focal ischemia [70]. For example, it was shown on the model of hypoxia-ischemia in mice that intraperitoneal administration of 7,8 DHF after hypoxia-ischemia leads to a decrease in neuronal degeneration (neuronal death) and astrogliosis in the hippocampus, to improved learning processes, as well as better preservation of white matter of the brain [71].

Stimulation of endogenous BDNF production. According to many researchers, the neuroprotective effect of various factors, such as hypothermia, hyperbaric oxygenation, and ischemic preconditioning is mediated by BDNF and its receptor TrkB [19, 24, 72, 73]. Therefore, the search for opportunities to stimulate the production of endogenous BDNF protein and its receptor is one of the most promising areas in the development of approaches to brain protection [15, 16, 74–76].

к уменьшению зоны инфаркта у крыс в постинфарктном периоде (модель ОСМА) [58]. Интраназальное введение BDNF и GDNF в условиях острой гипобарической гипоксии способствовало повышению выживаемости мышей, а также восстановлению двигательной активности и сохранению пространственной памяти в постгипоксическом периоде [62].

Низкомолекулярные миметики BDNF. Использование BDNF в качестве терапевтического агента ограничивается плохим проникновением этого белка через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в ткань головного мозга, а также коротким периодом биологической полужизни [63–65].

Одним из решений этой проблемы является разработка низкомолекулярных миметиков BDNF, обладающих высокой эффективностью и имеющих улучшенные фармакокинетические свойства [17, 63, 66]. Например, было показано, что внутрибрюшинное введение дипептидных миметиков BDNF (GSB-106 и GSB-214) приводило к значительному уменьшению объема инфаркта и коррекции нарушений поведения крыс, перенесших временную очаговую ишемию мозга (модель ОСМА) [67]. Другой миметик BDNF — LM22A-4, агонист рецептора TrkB, предотвращал дегенерацию нейронов, усиливал нейрогенез и улучшал функциональное восстановление в исследованиях на моделях ишемии мозга *in vitro* и *in vivo* [63, 68].

В последние годы большое внимание уделяется еще одному агонисту TrkB рецептора, 7,8-дигидроксифлавонону (7,8 DHF) [69]. Это натуральный растительный флавоноид, который обладает высокой аффинностью к рецептору TrkB, способен проникать через ГЭБ и имеет более длительное время полужизни по сравнению с белком BDNF [70]. Терапевтический потенциал 7,8 DHF был исследован на разных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая ЧМТ и фокальную ишемию [70]. Так, например, на модели гипоксии-ишемии у мышей было показано, что внутрибрюшинное введение 7,8 DHF после гипоксии-ишемии приводит к уменьшению нейрональной дегенерации (гибели нейронов) и астроглиоза в гиппокампе, к улучшению процессов обучения, а также лучшему сохранению белого вещества мозга [71].

Стимуляция выработки эндогенного BDNF. По мнению многих исследователей, нейропротективный эффект различных воздействий, таких как, гипотермия, гипербарическая оксигенация, ишемическое preconditioning, опосредован именно BDNF и его рецептором TrkB [19, 24, 72, 73]. Поэтому одним из наиболее перспективных направлений при разработке подходов к защите мозга является поиск возможностей стимуляции выработки эндогенного белка BDNF и его рецептора [15, 16, 74–76].

Так, в экспериментальных исследованиях на моделях ишемического инсульта было установлено, что к увеличению выработки белка BDNF при-

For example, in experimental studies on models of ischemic stroke, it was found that microglial transplantation [77], administration of progesterone [78, 79], triiodothyronine [26], some nootropics [29, 30], lithium therapy [80] leads to an increase in the production of BDNF protein.

A large number of works are devoted to the study of possibilities of using herbal preparations as modulators of BDNF expression in CNS diseases [81–83].

The ability to activate the expression of BDNF *in vitro* using a new BDNF modulating peptide (Neuropep-1, Neuropep-4) has been demonstrated [84]. A neuroprotective effect of acupuncture (once a day, 5 days a week, for 4 weeks after HI) was demonstrated on the model of neonatal hypoxia-ischemia (HI) in rats, which manifested itself by improved memory and learning ability. At that, there was an increase in BDNF and GDNF levels, as well as a decrease in the processes of apoptosis in the hippocampus [85].

It was found in experimental models of stroke that physical activity leads to an increase in the level of BDNF and TrkB receptor expression in the brain and improve its structural and functional state [8, 9, 13, 86]. In humans, intense exercise caused an increase in serum BDNF concentrations [87, 88], significantly affecting molecular and cellular processes, enhancing neurogenesis and synaptogenesis, thus improving cognitive abilities.

High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can be another way to activate the BDNF and TrkB expression [13, 89]. Clinical studies have proven the safety and efficacy of noninvasive brain stimulation methods, in particular rTMS, for the treatment of post-stroke depression and motor disorders [90, 91].

The above facts may be of great importance for the optimization of neurorehabilitation programs.

It is known that some neurotrophins can simulate the expression of other neurotrophins [92, 93]. In particular, it was shown that the use of a ciliary neurotrophic factor (CNTF) mimetic in Alzheimer's disease modeling activates the BDNF expression, which is associated with the effectiveness of this drug [64]. The ability of the nerve growth factor isolated from tears to enhance BDNF expression was found recently [94]. It was found that a neuroprotective effect of fibroblast growth factor (FGF2) in ischemia can be partially mediated by BDNF and its receptor TrkB [95]. The infarction zone was significantly larger in mice with the turned off FGF2 gene, than in normal mice from the same litter, while the post-ischemic induction of BDNF and TrkB in the hippocampus was less pronounced.

One of possibilities to stimulate the endogenous BDNF expression level in the post-resuscitation period was found by us earlier in the case of application of dipeptide mimetic of nerve growth factor GK2 [96]. GK-2 is a NGF 4th loop dimeric dipeptide

водит трансплантация микроглии [77], введение прогестерона [78, 79], трийодтиронина [26], некоторых ноотропов [29, 30], литиевая терапия [80].

Большое число работ посвящено исследованию возможностей использования растительных препаратов в качестве модуляторов экспрессии BDNF при заболеваниях ЦНС [81–83].

Показана возможность активации экспрессии BDNF *in vitro* при использовании новых BDNF-модулирующих пептидов (Neuroper-1, Neuroper-4) [84]. На модели неонатальной гипоксии-ишемии (НИ) у крыс был продемонстрирован нейропротективный эффект акупунктурного воздействия (один раз в день, 5 дней в неделю, в течение 4 недель после НИ), который выражался в улучшении памяти и способности к обучению. При этом наблюдалось повышение уровня экспрессии BDNF и GDNF, а также уменьшение процессов апоптоза в гиппокампе [85].

На экспериментальных моделях инсульта было установлено, что физическая нагрузка приводит к повышению уровня экспрессии BDNF и рецептора TrkB в мозге и улучшению его структурно-функционального состояния [8, 9, 13, 86]. У людей интенсивные физические упражнения вызывали увеличение концентрации BDNF в сыворотке крови [87, 88], существенно влияя на молекулярные и клеточные процессы, усиливая нейрогенез и синаптогенез, тем самым улучшая когнитивные способности.

Еще одним способом активации экспрессии BDNF и TrkB может быть высокочастотная повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) [13, 89]. В клинических исследованиях была доказана безопасность и эффективность методов неинвазивной стимуляции мозга, в частности, rTMS, для лечения постинсультной депрессии и двигательных нарушений [90, 91].

Приведенные выше факты могут представлять существенную значимость для оптимизации нейрореабилитационных программ.

Известно, что одни нейротрофины могут моделировать экспрессию других нейротрофинов [92, 93]. В частности, показано, что применение миметика цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) при моделировании болезни Альцгеймера активирует экспрессию BDNF, с чем связывают эффективность этого препарата [64]. Недавно была выявлена способность фактора роста нервов, выделенного из слез, усиливать экспрессию BDNF [94]. Было установлено, что нейропротективное действие фактора роста фибробластов (FGF2) при ишемии может быть частично опосредовано BDNF и его рецептором TrkB [95]. У мышей с выключенным геном FGF2 зона инфаркта была значительно больше, чем у нормальных мышей из того же помета, при этом постинсультная индукция BDNF и TrkB в гиппокампе была менее выражена.

Одна из возможностей стимуляции уровня экспрессии эндогенного BDNF в постреанима-

mimetic, which was designed and synthesized in the V. Zakusov Research Institute of Pharmacology. The ability of GK-2 to reduce the volume of focal brain damage and reduce neurological deficit was established in models of photoinduced thrombosis of cerebral blood vessels, as well as unilateral MCAO in rats [97]. We have obtained direct evidence of the neuroprotective effect of GK-2 in the post-resuscitation period after temporary cardiac arrest in rats. For example, intraperitoneal administration of GK2 to resuscitated animals led to a decrease in the severity of dystrophic changes and death of neurons in neuronal populations of hippocampal pyramidal neurons and cerebellar Purkinje cells that are highly sensitive to hypoxia, as well as to accelerate the recovery of the neurological status. It was found that GK2 caused activation of BDNF expression in cells not producing this factor earlier, which apparently contributed to prevention of their death [96].

Neurotrophin delivery systems to the brain. Partially, the problem of poor BBB permeability for neurotrophins can be solved by creating transport systems for their delivery to the brain [33, 98–100]. For this purpose, various transfer systems are developed [4, 33], which will allow to avoid rapid elimination of protein in the blood due to enzymatic degradation, capture by the reticuloendothelial system, accumulation in other tissues, as well as an adverse immune response. These can be transfer systems by means of viral vectors, bone marrow stem cells, synthetic and natural polymers [33].

Local delivery of neurotrophins to neurons can be performed by gene and cell therapy [16]. For example, intragastric introduction of the viral vector encoding BDNF in 30 minutes after ischemic stroke (MCAO model) in gerbils prevented the death of hippocampal pyramidal neurons [101]. Transplantation of cells that synthesize neurotrophins into the brain is an alternative to viral delivery systems. Studies show that transfected BDNF neuronal stem cells transplanted into the ischemic area of the brain survive and produce BDNF. Some of them migrate to the affected area and are able to differentiate into neurons [102]. It was found that transplantation of BDNF-modified stem cells into the brain damage zone of rats exposed to temporary MCAO leads to an increase in BDNF synthesis in the ipsilateral hemisphere, improvement of structural and functional brain recovery, as well as reduction of apoptosis and enhancement of endogenous neurogenesis [103, 104]. The neuroprotective effect of bone marrow mesenchymal stem cells coexpressing BDNF and vascular endothelial growth factor (VEGF) was demonstrated on the model of cardiac arrest in rats [38]. For example, their introduction into the jugular vein of rats immediately after resuscitation led to a significant reduction in the number of damaged neurons in the CA1 field of the hippocampus and temporal cortex, as well as to a decrease in neurological deficit.

ционном периоде была выявлена нами ранее при применении дипептидного миметика фактора роста нервов ГК2 [96]. ГК-2 — это димерный дипептидный миметик 4-й петли NGF, который был сконструирован и синтезирован в ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова». На моделях фотоиндуцированного тромбоза кровеносных сосудов головного мозга, а также при односторонней модели ОСМА у крыс установлена способность ГК-2 уменьшать объем очагового поражения мозга, снижать неврологический дефицит [97]. Нами были получены прямые доказательства нейропротективного действия ГК-2 в постреанимационном периоде после временной остановки сердца у крыс. Так, внутрибрюшинное введение ГК2 реанимированным животным приводило к уменьшению выраженности процессов дистрофического изменения и гибели нейронов в высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяциях пирамидных нейронов гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка, а также ускорению восстановления неврологического статуса. Было установлено, что ГК2 вызывал активацию экспрессии BDNF в клетках, ранее не вырабатывающих этот фактор, что, по-видимому, способствовало предупреждению их гибели [96].

Системы доставки нейротрофинов в мозг. Частично решить проблему плохой проницаемости ГЭБ для нейротрофинов позволяет создание транспортных систем для их доставки в мозг [33, 98–100]. Для этого разрабатываются различные системы переноса [4, 33], которые позволяют избежать быстрой элиминации белка в крови вследствие ферментативной деградации, захвата ретикулоэндотелиальной системой, аккумуляции в других тканях, а также нежелательного иммунного ответа. Это могут быть системы переноса посредством вирусных векторов, стволовых клеток костного мозга, синтетических и натуральных полимеров [33].

Локальную доставку нейротрофинов к нейронам можно осуществить с помощью генной и клеточной терапии [16]. Так, внутрижелудочковое введение вирусного вектора, кодирующего BDNF, через 30 мин после ишемического инсульта (модель ОСМА) у песчанок предотвращало гибель пирамидных нейронов гиппокампа [101]. Альтернативой вирусным системам доставки является трансплантация в мозг клеток, синтезирующих нейротрофины. Исследования показывают, что трансфицированные BDNF нейрональные стволовые клетки, пересаженные в ишемическую область головного мозга, выживают и вырабатывают BDNF. Часть из них мигрирует в зону повреждения и способна дифференцироваться в нейроны [102]. Было установлено, что трансплантация стволовых клеток, модифицированных BDNF, в зону повреждения головного мозга крысам, перенесшим временную ОСМА, приводит к увеличению синтеза BDNF в ипсилатеральном полушарии, улучшению структурного и функ-

However, the need to inject stem cells and adenoviral particles directly into the brain is a significant limitation for their use in the clinic [16].

An alternative method of directed and controlled delivery of neuroprotective molecules is associated with the use of natural polymers, nanosomes and liposomes [16, 33, 105]. Creation of chimeric proteins, a so-called Trojan horse technology, is one non-invasive way to deliver neurotrophins, in which non-transportable peptides, such as neutrophins, are conjugated to other peptides or proteins that carry out their transfer or delivery to the brain. Antibodies against transferrin or insulin receptors are such carriers [33]. Transferrin receptors are expressed in brain endothelial cells, which are a part of the BBB. The binding of this antibody conjugate and neurotrophin to the transferrin receptor causes receptor-mediated transcytosis via BBB. This strategy has been successfully used in experimental stroke models to deliver BDNF to the brain [16]. For example, intravenous administration of BDNF conjugate with a monoclonal antibody against the transferrin receptor to rats after MCAO led to a significant decrease in the infarction area and improve functional recovery of the brain [100]. However, the capacity of such a delivery system is quite low, since each BDNF protein molecule requires one carrier. Liposomes carrying (encapsulated) several molecules of neurotrophin or plasmid DNA can be used to enhance the pharmacological effect. Liposomal particles consist of polyethylene glycol-conjugated lipids and are connected with antibodies against transferrin and insulin receptors, which mediate transcytosis through BBB and endocytosis into brain cells [105].

An innovative biomaterial-based drug delivery system in the form of hydrogel has been developed that can be injected safely into the intrathecal space for local delivery of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). This method allows to control the duration of action and dosage of the active substance. The experimental model of spinal injury in rats demonstrated the positive effect of BDNF hydrogel on diaphragmatic respiration function [106].

Conclusion

A large number of experimental studies of the neuroprotective potential of BDNF have been conducted over the past two decades. It was found that the level of BDNF expression is an important factor with a significant impact on the resistance of neurons to ischemia-reperfusion. Exogenous administration of BDNF improves the functional and structural state of the brain in the post-ischemic period. BDNF determination has a prognostic value in the clinical practice and exhibits a therapeutic potential. Creation of low-molecular BDNF mimetics and agonists of its receptor TrkB, stimulation of the production of endogenous protein BDNF, and development of ways to improve the BDNF delivery to the brain are the most promising approaches to employ BDNF as a therapeutic agent for the prevention and treatment of encephalopathy.

ционального восстановления мозга, а также уменьшению апоптоза, усилению эндогенного нейрогенеза [103, 104]. На модели остановки сердца у крыс было продемонстрировано нейропротективное действие мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, коэкспрессирующих BDNF и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [38]. Так, их введение в яремную вену крысам сразу после реанимации приводило к существенному уменьшению числа поврежденных нейронов в поле CA1 гиппокампа и височной зоне коры головного мозга, а также к снижению неврологического дефицита.

Однако, необходимость введения стволовых клеток и аденовирусных векторов непосредственно в мозг является существенным ограничением для их использования в клинике [16].

Альтернативный способ направленной и контролируемой доставки нейропротективных молекул связан с использованием натуральных полимеров, наносом и липосом [16, 33, 105]. Одним из неинвазивных способов доставки нейротрофинов является создание химерных белков — так называемая технология «тройного коня», при которой нетранспортабельные пептиды, такие как нейтрофины, конъюгируются с другими пептидами или белками, которые осуществляют их перенос или доставку в мозг. Такими переносчиками являются антитела к рецепторам трансферрина или инсулина [33]. Трансферриновые рецепторы экспрессируются в эндотелиальных клетках головного мозга, которые входят в состав ГЭБ. Связывание конъюгата этого антитела и нейротрофина с рецептором трансферрина вызывает рецептор-опосредованный транцитоз через ГЭБ. Такая стратегия была успешно использована на экспериментальных моделях инсульта для доставки в мозг BDNF [16]. Например, внутривенное введение конъюгата BDNF с моноклональным антителом к рецептору трансферрина крысам с ОСМА приводило к существенному уменьшению зоны инфаркта и улучшению функционального восстановления мозга [100]. Однако емкость такой системы доставки достаточно низкая, поскольку для каж-

дой молекулы белка BDNF требуется один переносчик. Для усиления фармакологического эффекта можно использовать липосомы, несущие (инкапсулированно) несколько молекул нейротрофина, или плазмидные ДНК. Липосомные частицы состоят из полиэтиленгликоль-конъюгированных липидов и соединены с антителами к рецепторам трансферрина и инсулина, которые опосредуют транцитоз через ГЭБ и эндоцитоз в клетки головного мозга [105].

Недавно была разработана инновационная система доставки лекарств на основе биоматериалов в виде гидрогеля, который можно безопасно вводить в интратекальное пространство для локальной доставки BDNF. Данный метод позволяет контролировать продолжительность действия и дозировку действующего вещества. На экспериментальной модели травмы позвоночника у крыс было продемонстрировано положительное действие гидрогеля BDNF на диафрагмальную функцию дыхания [106].

Заключение

За последние два десятилетия было проведено большое количество экспериментальных исследований нейротропного потенциала BDNF. Установлено, что уровень экспрессии BDNF является важным фактором, оказывающим существенное влияние на устойчивость нейронов к ишемии-реперфузии. Его экзогенное введение улучшает функциональное и структурное состояние мозга в постишемическом периоде. BDNF может иметь важное прогностическое значение в клинике, а также обладает существенным терапевтическим потенциалом. Наиболее перспективными направлениями использования BDNF в качестве терапевтического агента для профилактики и лечения энцефалопатий является создание низкомолекулярных миметиков BDNF и агонистов его рецептора TrkB, стимуляция выработки эндогенного белка BDNF, разработка способов улучшения доставки BDNF в головной мозг.

Литература

- Huang L., Applegate P.V., Gatling J.W., Mangus D.B., Zhang J., Applegate R.L. 2nd. A systematic review of neuroprotective strategies after cardiac arrest: from bench to bedside (part II-comprehensive protection). *Med. Gas. Res.* 2014; 4: 10. DOI: 10.1186/2045-9912-4-10. PMID: 25671079
- Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2016; 30 (1): 83–93. DOI: 10.1177/1545968315586465. PMID: 25979196
- Lorente I.L. Biomarkers associated with the outcome of traumatic brain injury patients. *Brain Sci.* 2017; 7 (11): pii: E142. DOI: 10.3390/brain-sci7110142. PMID: 29076989
- Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167–176. DOI: 10.3892/br.2012.48. PMID: 24648914
- Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience.* 2013; 239: 214–227. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034. PMID: 22922121
- Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046

References

- Huang L., Applegate P.V., Gatling J.W., Mangus D.B., Zhang J., Applegate R.L. 2nd. A systematic review of neuroprotective strategies after cardiac arrest: from bench to bedside (part II-comprehensive protection). *Med. Gas. Res.* 2014; 4: 10. DOI: 10.1186/2045-9912-4-10. PMID: 25671079
- Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2016; 30 (1): 83–93. DOI: 10.1177/1545968315586465. PMID: 25979196
- Lorente I.L. Biomarkers associated with the outcome of traumatic brain injury patients. *Brain Sci.* 2017; 7 (11): pii: E142. DOI: 10.3390/brain-sci7110142. PMID: 29076989
- Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167–176. DOI: 10.3892/br.2012.48. PMID: 24648914
- Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience.* 2013; 239: 214–227. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034. PMID: 22922121
- Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046

7. Choi Y., Kang S.G., Kam K.Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2015; 1605: 76-82. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.007. PMID: 25681548
8. Shih P.C., Yang Y.R., Wang R.Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78163. DOI: 10.1371/journal.pone.0078163. PMID: 24205142
9. Kim G., Kim E. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25 (5): 553-556. DOI: 10.1589/jpts.25.553. PMID: 24259800
10. Иванов А.Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга. *Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П.Павлова.* 2014; 64 (2): 137-146. DOI: 10.7868/S0044467714020099. PMID: 25713864
11. Schabitz W.R., Steigleder T., Cooper-Kuhn C.M., Schwab S., Sommer C., Schneider A., Kuhn H.G. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke.* 2007; 38 (7): 2165-2172. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.477331. PMID: 17510456
12. Vilar M., Mira H. Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 26. DOI: 10.3389/fnins.2016.00026. PMID: 26903794
13. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert. Rev. Neurother.* 2014; 14 (11): 1335-1344. DOI: 10.1586/14737175.2014.969242. PMID: 25319267
14. Budni J., Belletini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6 (5): 331-341. DOI: 10.14336/AD.2015.0825. PMID: 26425388
15. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci.* 2015; 5 (2): 165-177. DOI: 10.3390/brainsci5020165. PMID: 25942688
16. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Лепяхин В.К., Халин И.В., Буныатян Н.Д., Меркулов В.А., Миронов А.Н. Рекombинантный нейротрофический фактор головного мозга (brain derived nerve factor; BDNF): панацея для мозга? Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2014; 2: 22-30.
17. Cai J., Hua F., Yuan L., Tang W., Lu J., Yu Sh., Wang X., Hu Y. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 601084. DOI: 10.1155/2014/601084. PMID: 24818146
18. Korley F.K., Diaz-Arrastia R., Wu A.H., Yue J.K., Manley G.T., Sair H.I., Van Eyk J., Everett A.D.; TRACK-TBI investigators, Okonkwo D.O., Valadka A.B., Gordon W.A., Maas A.I., Mukherjee P., Yuh E.L., Lingsma H.F., Puccio A.M., Schnyer D.M. Circulating brain-derived neurotrophic factor has diagnostic and prognostic value in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2016; 33 (2): 215-225. DOI: 10.1089/neu.2015.3949. PMID: 26159676
19. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filiano A.J., Hicks S.D., DeFranco D.B., Callaway C.W. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (7): 843-851. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00009. PMID: 12142569
20. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002; 935 (1-2): 24-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02420-4. PMID: 12062469
21. Uchida H., Yokoyama H., Kimoto H., Kato H., Araki T. Long-term changes in the ipsilateral substantia nigra after transient focal cerebral ischaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2010; 91 (3): 256-266. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2010.00712.x. PMID: 20353427
22. Tsukahara T., Ihara K., Hashimoto N., Nishijima T., Taniguchi T. Increases in levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and its promoters after transient forebrain ischemia in the rat brain. *Neurochem. Int.* 1998; 33 (2): 201-207. DOI: 10.1016/S0197-0186(97)00112-5. PMID: 9761465
23. Béjot Y., Prigent-Tessier A., Cachia C., Giroud M., Mossiat C., Bertrand N., Garnier P., Marie C. Time-dependent contribution of non neuronal cells to BDNF production after ischemic stroke in rats. *Neurochem. Int.* 2011; 58 (1): 102-111. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.10.019. PMID: 21074587
24. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S., Kato H., Itoyama Y., Kogure K. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res.* 2008; 1187: 1-11. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.09.078. PMID: 18036511
25. Ставчанский В.В., Творогова Т.В., Боцина А.Ю., Скворцова В.И., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф., Дергунова Л.В. Семакс и его C-концевой фрагмент PGP влияют на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в условиях неполной глобальной ишемии мозга крыс. *Молекулярная биология.* 2011; 45 (6): 1026-1035. PMID: 22295573
26. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani I.R., Rastegar T., Noorbakhsh F., Ghazi-Khansari M., Attari F., Hassanzadeh G. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru.* 2017; 25 (1): 4. DOI: 10.1186/s40199-017-0169-x. PMID: 28202057
27. Park J.H., Lee T.K., Yan B.C., Shin B.N., Ahn J.H., Kim I.H., Cho J.H., Lee J.C., Hwang I.K., Kim J.D., Hong S., Lee Y.J., Won M.H., Kang I.J. Pretreated *Glehnia littoralis* extract prevents neuronal death following transient
7. Choi Y., Kang S.G., Kam K.Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2015; 1605: 76-82. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.007. PMID: 25681548
8. Shih P.C., Yang Y.R., Wang R.Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78163. DOI: 10.1371/journal.pone.0078163. PMID: 24205142
9. Kim G., Kim E. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25 (5): 553-556. DOI: 10.1589/jpts.25.553. PMID: 24259800
10. Ivanov A.D. The role of NGF and BDNF in mature brain activity regulation. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P.Pavlova.* 2014; 64 (2): 137-146. DOI: 10.7868/S0044467714020099. PMID: 25713864. [In Russ.]
11. Schabitz W.R., Steigleder T., Cooper-Kuhn C.M., Schwab S., Sommer C., Schneider A., Kuhn H.G. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke.* 2007; 38 (7): 2165-2172. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.477331. PMID: 17510456
12. Vilar M., Mira H. Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 26. DOI: 10.3389/fnins.2016.00026. PMID: 26903794
13. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert. Rev. Neurother.* 2014; 14 (11): 1335-1344. DOI: 10.1586/14737175.2014.969242. PMID: 25319267
14. Budni J., Belletini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6 (5): 331-341. DOI: 10.14336/AD.2015.0825. PMID: 26425388
15. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci.* 2015; 5 (2): 165-177. DOI: 10.3390/brainsci5020165. PMID: 25942688
16. Alyautdin R.N., Romanov B.K., Lepakhin V.K., Khalin I.V., Bunyatyan N.D., Merkulov V.A., Mironov A.N. Recombinant brain derived nerve factor (BDNF): a panacea for the brain? *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie.* 2014; 2: 22-30. [In Russ.]
17. Cai J., Hua F., Yuan L., Tang W., Lu J., Yu Sh., Wang X., Hu Y. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 601084. DOI: 10.1155/2014/601084. PMID: 24818146
18. Korley F.K., Diaz-Arrastia R., Wu A.H., Yue J.K., Manley G.T., Sair H.I., Van Eyk J., Everett A.D.; TRACK-TBI investigators, Okonkwo D.O., Valadka A.B., Gordon W.A., Maas A.I., Mukherjee P., Yuh E.L., Lingsma H.F., Puccio A.M., Schnyer D.M. Circulating brain-derived neurotrophic factor has diagnostic and prognostic value in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2016; 33 (2): 215-225. DOI: 10.1089/neu.2015.3949. PMID: 26159676
19. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filiano A.J., Hicks S.D., DeFranco D.B., Callaway C.W. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (7): 843-851. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00009. PMID: 12142569
20. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002; 935 (1-2): 24-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02420-4. PMID: 12062469
21. Uchida H., Yokoyama H., Kimoto H., Kato H., Araki T. Long-term changes in the ipsilateral substantia nigra after transient focal cerebral ischaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2010; 91 (3): 256-266. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2010.00712.x. PMID: 20353427
22. Tsukahara T., Ihara K., Hashimoto N., Nishijima T., Taniguchi T. Increases in levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and its promoters after transient forebrain ischemia in the rat brain. *Neurochem. Int.* 1998; 33 (2): 201-207. DOI: 10.1016/S0197-0186(97)00112-5. PMID: 9761465
23. Béjot Y., Prigent-Tessier A., Cachia C., Giroud M., Mossiat C., Bertrand N., Garnier P., Marie C. Time-dependent contribution of non neuronal cells to BDNF production after ischemic stroke in rats. *Neurochem. Int.* 2011; 58 (1): 102-111. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.10.019. PMID: 21074587
24. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S., Kato H., Itoyama Y., Kogure K. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res.* 2008; 1187: 1-11. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.09.078. PMID: 18036511
25. Stavchansky V.V., Tsvorogova T.V., Botsina A.I., Skvortsova V.I., Limbor-skaya S.A., Miasoedov N.F., Dergunova L.V. The effect of semax and its C-end peptide PGP on expression of the neurotrophins and their receptors in the rat brain during incomplete global ischemia. *Mol. Biol. (Mosk.).* 2011; 45 (6): 1026-1035. PMID: 22295573. [In Russ.]
26. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani I.R., Rastegar T., Noorbakhsh F., Ghazi-Khansari M., Attari F., Hassanzadeh G. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru.* 2017; 25 (1): 4. DOI: 10.1186/s40199-017-0169-x. PMID: 28202057
27. Park J.H., Lee T.K., Yan B.C., Shin B.N., Ahn J.H., Kim I.H., Cho J.H., Lee J.C., Hwang I.K., Kim J.D., Hong S., Lee Y.J., Won M.H., Kang I.J. Pretreated *Glehnia littoralis* extract prevents neuronal death following transient

- global cerebral ischemia through increases of superoxide dismutase 1 and brain-derived neurotrophic factor expressions in the gerbil hippocampal Cornu Ammonis 1 area. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130 (15): 1796-1803. DOI: 0.4103/0366-6999.211554. PMID: 28748852
28. *Shu X., Zhang Y., Xu H., Kang K., Cai D.* Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural. Regen. Res.* 2013; 8 (25): 2370-2378. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008. PMID: 25206547
 29. *Кулажа Е.А., Гаврилова С.А., Буравков С.В., Кошелев В.В.* Динамика экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в коре головного мозга крыс и влияние препарата «Семакс» на его продукцию при моделировании ишемического инсульта. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (3): 39-46.
 30. *Ando T., Takagi N., Takagi K., Kago T., Takeo S.* Effects of nefiracetam on the levels of brain-derived neurotrophic factor and synapsin I mRNA and protein in the hippocampus of microsphere-embolized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 507 (1-3): 49-56. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.033. PMID: 15659294
 31. *Аврущенко М.Ш., Острова И.В.* Постреанимационные изменения экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF): взаимосвязь с процессом гибели нейронов. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 6-21. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-6-21
 32. *Yan B.C., Park J.H., Kim S.K., Choi J.H., Lee C.H., Yoo K.Y., Kwon Y.G., Kim Y.M., Kim J.D., Won M.H.* Comparison of trophic factors changes in the hippocampal CA1 region between the young and adult gerbil induced by transient cerebral ischemia. *Cell Mol. Neurobiol.* 2012; 32 (8): 1231-1242. DOI: 10.1007/s10571-012-9848-9. PMID: 22552890
 33. *Géral C., Angelova A., Lesieur S.* From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*. 2013; 5 (1): 127-167. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127. PMID: 24300402
 34. *Liu Z., Ma D., Feng G., Ma Y., Hu H.* Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27 (3): 233-236. DOI: 10.1007/s11596-007-0304-x. PMID: 17641830
 35. *Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H., Tamaki R., Inui T., Horiuchi K., Wajima D., Nakase H.* Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery*. 2011; 68 (5): 1334-1341. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e. PMID: 21307800
 36. *Yang J.L., Lin Y.T., Chuang P.C., Bohr V.A., Mattson M.P.* BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease. *Neuromolecular Med.* 2014; 16 (1): 161-174. DOI: 10.1007/s12017-013-8270-x. PMID: 24114393
 37. *Lu B.* BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.* 2003; 10 (2): 86-98. DOI: 10.1101/lm.54603. PMID: 12663747
 38. *Zhou L., Lin Q., Wang P., Yao L., Leong K., Tan Zh., Huang Z.* Enhanced neuroprotective efficacy of bone marrow mesenchymal stem cells co-overexpressing BDNF and VEGF in a rat model of cardiac arrest-induced global cerebral ischemia. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (5): e2774. DOI: 10.1038/cddis.2017.184. PMID: 28492549
 39. *Ritter C., Miranda A.S., Giombelli V.R., Tomasi C.D., Comim C.M., Teixeira A.L., Quevedo J., Dal-Pizzol F.* Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R234. DOI: 10.1186/cc11902. PMID: 23245494
 40. *Голосная Г.С., Петрухин А.С., Терентьев А.А., Дуленков А.Б.* Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) в ранней диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомалации у новорожденных детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2005; 4 (3): 13-18.
 41. *Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пуляткина О.В.* Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола. *Журн. неврол. психиат. им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (4): 37-41. PMID: 22810739
 42. *Каракулова Ю.В., Селянина Н.В.* Мониторирование нейротрофических факторов и когнитивных функций у пациентов с черепно-мозговой травмой. *Журн. неврол. психиат. им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 34-37. DOI: 10.17116/jnevro201711710134-37. PMID: 29171486
 43. *Селянина Н.В., Каракулова Ю.В.* Влияние мозгового нейротрофического фактора на реабилитационный потенциал после черепно-мозговой травмы. *Мед. альманах*. 2017; 5: 76-79.
 44. *Pikula A., Beiser A.S., Chen T.C., Preis S.R., Vorgias D., DeCarli C., Au R., Kelly-Hayes M., Kase C.S., Wolf P.A., Vasan R.S., Seshadri S.* Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke*. 2013; 44 (10): 2768-2775. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001447. PMID: 23929745
 45. *Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang H., Wu J.* Decreased serum brain-derived neurotrophic factor may indicate the development of post-stroke depression in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (3): 709-715. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.003. PMID: 29128330
 46. *Stanne T.M., Åberg N.D., Nilsson S., Jood K., Blomstrand C., Andreasson U., Blennow K., Zetterberg H., Isgaard J., Svensson J., Jern C.* Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with
 - global cerebral ischemia through increases of superoxide dismutase 1 and brain-derived neurotrophic factor expressions in the gerbil hippocampal Cornu Ammonis 1 area. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130 (15): 1796-1803. DOI: 0.4103/0366-6999.211554. PMID: 28748852
 28. *Shu X., Zhang Y., Xu H., Kang K., Cai D.* Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural. Regen. Res.* 2013; 8 (25): 2370-2378. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008. PMID: 25206547
 29. *Kulaga E.A., Gavrilova S.A., Buravkov S.V., Koshelev V.B.* Dynamics of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the rats cerebral cortex and the effect of the drug «Semax» for BDNF production after ischemic stroke. *Regionarnoe Krovooobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2013; 12 (3): 39-46. [In Russ.]
 30. *Ando T., Takagi N., Takagi K., Kago T., Takeo S.* Effects of nefiracetam on the levels of brain-derived neurotrophic factor and synapsin I mRNA and protein in the hippocampus of microsphere-embolized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 507 (1-3): 49-56. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.033. PMID: 15659294
 31. *Avrushchenko M.S., Ostrova I.V.* Postresuscitative changes of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein expression: association with neuronal death. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 6-21. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-6-21. [In Russ., In Engl.]
 32. *Yan B.C., Park J.H., Kim S.K., Choi J.H., Lee C.H., Yoo K.Y., Kwon Y.G., Kim Y.M., Kim J.D., Won M.H.* Comparison of trophic factors changes in the hippocampal CA1 region between the young and adult gerbil induced by transient cerebral ischemia. *Cell Mol. Neurobiol.* 2012; 32 (8): 1231-1242. DOI: 10.1007/s10571-012-9848-9. PMID: 22552890
 33. *Géral C., Angelova A., Lesieur S.* From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*. 2013; 5 (1): 127-167. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127. PMID: 24300402
 34. *Liu Z., Ma D., Feng G., Ma Y., Hu H.* Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27 (3): 233-236. DOI: 10.1007/s11596-007-0304-x. PMID: 17641830
 35. *Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H., Tamaki R., Inui T., Horiuchi K., Wajima D., Nakase H.* Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery*. 2011; 68 (5): 1334-1341. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e. PMID: 21307800
 36. *Yang J.L., Lin Y.T., Chuang P.C., Bohr V.A., Mattson M.P.* BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease. *Neuromolecular Med.* 2014; 16 (1): 161-174. DOI: 10.1007/s12017-013-8270-x. PMID: 24114393
 37. *Lu B.* BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.* 2003; 10 (2): 86-98. DOI: 10.1101/lm.54603. PMID: 12663747
 38. *Zhou L., Lin Q., Wang P., Yao L., Leong K., Tan Zh., Huang Z.* Enhanced neuroprotective efficacy of bone marrow mesenchymal stem cells co-overexpressing BDNF and VEGF in a rat model of cardiac arrest-induced global cerebral ischemia. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (5): e2774. DOI: 10.1038/cddis.2017.184. PMID: 28492549
 39. *Ritter C., Miranda A.S., Giombelli V.R., Tomasi C.D., Comim C.M., Teixeira A.L., Quevedo J., Dal-Pizzol F.* Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R234. DOI: 10.1186/cc11902. PMID: 23245494
 40. *Golosnaya G.S., Petrukhin A.S., Terentyev A.A., Dulenkov A.B.* The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in early diagnostics of intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia in neonates. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2005; 4 (3): 13-18. [In Russ.]
 41. *Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Marchenko A.A., Puliatkina O.V.* The prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for phobic anxiety disorders, vegetative and cognitive impairments during conservative treatment including adaptol of some functional and organic diseases of nervous system. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112 (4): 37-41. PMID: 22810739. [In Russ.]
 42. *Karakulova Yu.V., Selyanina N.V.* Monitoring of neurotrophic factors and cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (10): 34-37. DOI: 10.17116/jnevro201711710134-37. PMID: 29171486. [In Russ.]
 43. *Selyanina N.V., Karakulova Yu.V.* Influence of cerebral neurotrophic factor on rehabilitational potential after cerebrocranial traumata. *Meditinskij Almanakh*. 2017; 5: 76-79. [In Russ.]
 44. *Pikula A., Beiser A.S., Chen T.C., Preis S.R., Vorgias D., DeCarli C., Au R., Kelly-Hayes M., Kase C.S., Wolf P.A., Vasan R.S., Seshadri S.* Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke*. 2013; 44 (10): 2768-2775. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001447. PMID: 23929745
 45. *Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang H., Wu J.* Decreased serum brain-derived neurotrophic factor may indicate the development of post-stroke depression in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (3): 709-715. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.003. PMID: 29128330
 46. *Stanne T.M., Åberg N.D., Nilsson S., Jood K., Blomstrand C., Andreasson U., Blennow K., Zetterberg H., Isgaard J., Svensson J., Jern C.* Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with

- poor long-term functional outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2016; 47 (7): 1943-1945. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012383. PMID: 27301948
47. Simon D., Nascimento R.I., Filho E.M., Bencke J., Regner A. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2016; 30 (1): 23-28. DOI: 10.3109/02699052.2015.1077993. PMID: 26555864
 48. Stefani M.A., Modkouski R., Hansel G., Zimmer E.R., Kopczynski A., Muller A.P., Strogulski N.R., Rodolphi M.S., Carteri R.K., Schmidt A.P., Oses J.P., Smith D.H., Portela L.V. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2017; 4 (6): 392-402. DOI: 10.1002/acn3.416. PMID: 28589166
 49. Hughes C.G., Patel M.B., Brummel N.E., Thompson J.L., McNeil J.B., Pandharipande P.P., Jackson J.C., Chandrasekhar R., Ware L.B., Ely E.W., Girard T.D. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (3): 345-355. DOI: 10.1007/s00134-018-5120-1. PMID: 29523900
 50. Kotłega D., Peda B., Zembroń-Łacny A., Gołęb-Janowska M., Nowacki P. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017; 51 (3): 240-246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. PMID: 28291539
 51. Shen T., You Y., Joseph C., Mirzaei M., Klisterner A., Graham S.L., Gupta V. BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis.* 2018; 9 (3): 523-536. DOI: 10.14336/AD.2017.0717. PMID: 29896439
 52. Hempstead B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2015; 126: 9-19. PMID: 26330656
 53. Александрова Е.В., Юсупова М.М., Тенедиева В.Д., Сычев А.А., Носиков В.В., Потанов А.А. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме (часть III). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко*. 2014; 78 (3): 53-61. PMID: 25180329
 54. Bao M.H., Zhu S.Z., Gao X.Z., Sun H.S., Feng Z.P. Meta-analysis on the association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism rs6265 and ischemic stroke, poststroke depression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (6): 1599-1608. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010. PMID: 29449128
 55. Kim J.M., Stewart R., Park M.S., Kang H.J., Kim S.W., Shin I.S., Kim H.R., Shin M.G., Cho K.H., Yoon J.S. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51280. DOI: 10.1371/journal.pone.0051280. PMID: 23240009
 56. Шкловский В.М., Вильянов В.Б., Фукалов Ю.А., Ременник А.Ю., Скипетрова Л.А., Кобозев Г.Н., Орлов И.Ю., Петрушевский А.Г., Кудряшов А.В., Кокорева М.Е. Полиморфизм Val66Met BDNF у больных с высоким риском летальности в результате инсульта и тяжелой черепно-мозговой травмы. *Молекулярная медицина*. 2013; 2: 46-50.
 57. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S., Schwab S., Galmbacher R., Gillardon F., Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* 1999; 56 (1): 21-27. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q. PMID: 10213471
 58. Berger C., Schäbitz W.R., Wolf M., Mueller H., Sommer C., Schwab S. Hypothermia and brain-derived neurotrophic factor reduce glutamate synergistically in acute stroke. *Exp. Neurol.* 2004; 185 (2): 305-312. DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.10.008. PMID: 14736512
 59. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2000; 31 (9): 2212-2217. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.2212. PMID: 10978054
 60. Ferrer I., Krupinski J., Goutan E., Marti E., Ambrosio S., Arenas E. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (3): 229-238. PMID: 11307622
 61. Jiang Y., Wei N., Lu T., Zhu J., Xu G., Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011; 172: 398-405. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054. PMID: 21034794
 62. Сахарнова Т.А., Ведунцова М.В., Митрошина Е.В., Мухина И.В. Антигипоксическое и нейротрофическое действие нейротрофических факторов BDNF и GDNF в условиях острой гипобарической гипоксии *in vivo*. *Биомед. радиоэлектроника*. 2014; 4: 71-72.
 63. Massa S.M., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J.N., Nehama D., Rajadas J., Longo F.M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *J. Clin. Invest.* 2010; 120 (5): 1774-1785. DOI: 10.1172/JCI41356. PMID: 20407211
 64. Kazim S.F., Iqbal K. Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11 (1): 50. DOI: 10.1186/s13024-016-0119-y. PMID: 27400746
 65. Khalin I., Alyautdin R., Kocherga G., Bakar M.A. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 3245-3267. DOI: 10.2147/IJN.S77480. PMID: 25995632
 66. Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. *JBiSE*. 2018; 11 (5): 100-107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009
 - poor long-term functional outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2016; 47 (7): 1943-1945. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012383. PMID: 27301948
 47. Simon D., Nascimento R.I., Filho E.M., Bencke J., Regner A. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2016; 30 (1): 23-28. DOI: 10.3109/02699052.2015.1077993. PMID: 26555864
 48. Stefani M.A., Modkouski R., Hansel G., Zimmer E.R., Kopczynski A., Muller A.P., Strogulski N.R., Rodolphi M.S., Carteri R.K., Schmidt A.P., Oses J.P., Smith D.H., Portela L.V. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2017; 4 (6): 392-402. DOI: 10.1002/acn3.416. PMID: 28589166
 49. Hughes C.G., Patel M.B., Brummel N.E., Thompson J.L., McNeil J.B., Pandharipande P.P., Jackson J.C., Chandrasekhar R., Ware L.B., Ely E.W., Girard T.D. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (3): 345-355. DOI: 10.1007/s00134-018-5120-1. PMID: 29523900
 50. Kotłega D., Peda B., Zembroń-Łacny A., Gołęb-Janowska M., Nowacki P. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017; 51 (3): 240-246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. PMID: 28291539
 51. Shen T., You Y., Joseph C., Mirzaei M., Klisterner A., Graham S.L., Gupta V. BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis.* 2018; 9 (3): 523-536. DOI: 10.14336/AD.2017.0717. PMID: 29896439
 52. Hempstead B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2015; 126: 9-19. PMID: 26330656
 53. Aleksandrova E.V., Iusupova M.M., Tenedieva V.D., Sychev A.A., Nosikov V.V., Potanov A.A. Clinical and prognostic significance of genetic markers in craniocerebral injury (part III). *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N.Burdenko*. 2014; 78 (3): 53-61. PMID: 25180329. [In Russ.]
 54. Bao M.H., Zhu S.Z., Gao X.Z., Sun H.S., Feng Z.P. Meta-analysis on the association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism rs6265 and ischemic stroke, poststroke depression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (6): 1599-1608. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010. PMID: 29449128
 55. Kim J.M., Stewart R., Park M.S., Kang H.J., Kim S.W., Shin I.S., Kim H.R., Shin M.G., Cho K.H., Yoon J.S. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51280. DOI: 10.1371/journal.pone.0051280. PMID: 23240009
 56. Shklovsky V.M., Vilyanov V.B., Fukalov Yu.A., Remennik A.Yu., Skipetrova L.A., Kobozev G.N., Orlov I.Yu., Petrushevsky A.G., Kudryashov A.V., Kokoreva M.E. Val66Met BDNF polymorphism in patients with a high risk of mortality due to stroke and severe traumatic brain injury. *Moekulyarnaya Meditsina*. 2013; 2: 46-50. [In Russ.]
 57. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S., Schwab S., Galmbacher R., Gillardon F., Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* 1999; 56 (1): 21-27. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q. PMID: 10213471
 58. Berger C., Schäbitz W.R., Wolf M., Mueller H., Sommer C., Schwab S. Hypothermia and brain-derived neurotrophic factor reduce glutamate synergistically in acute stroke. *Exp. Neurol.* 2004; 185 (2): 305-312. DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.10.008. PMID: 14736512
 59. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2000; 31 (9): 2212-2217. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.2212. PMID: 10978054
 60. Ferrer I., Krupinski J., Goutan E., Marti E., Ambrosio S., Arenas E. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (3): 229-238. PMID: 11307622
 61. Jiang Y., Wei N., Lu T., Zhu J., Xu G., Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011; 172: 398-405. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054. PMID: 21034794
 62. Sakharova T.A., Vedunova M.V., Mitroshina E.V., Mukhina I.V. The antihypoxic and neuroprotective action of neurotrophic factors BDNF and GDNF during acute hypobaric hypoxia *in vivo*. *Biomeditsinskaya Radioelektronika*. 2014; 4: 71-72. [In Russ.]
 63. Massa S.M., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J.N., Nehama D., Rajadas J., Longo F.M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *J. Clin. Invest.* 2010; 120 (5): 1774-1785. DOI: 10.1172/JCI41356. PMID: 20407211
 64. Kazim S.F., Iqbal K. Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11 (1): 50. DOI: 10.1186/s13024-016-0119-y. PMID: 27400746
 65. Khalin I., Alyautdin R., Kocherga G., Bakar M.A. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 3245-3267. DOI: 10.2147/IJN.S77480. PMID: 25995632
 66. Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. *JBiSE*. 2018; 11 (5): 100-107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009

67. Gudasheva T.A., Povamina P., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3545-3553. DOI: 10.2147/DDDT.S118768. PMID: 27843294
68. Han J., Pollak J., Yang T., Siddiqui M.R., Doyle K.P., Taravosh-Lahn K., Cekanaviciute E., Han A., Goodman J.Z., Jones B., Jing D., Massa S.M., Longo F.M., Buckwalter M.S. Delayed administration of a small molecule tropomyosin-related kinase B ligand promotes recovery after hypoxic-ischemic stroke. *Stroke.* 2012; 43 (7): 1918-1924. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641878. PMID: 22535263
69. Habtemariam S. The brain-derived neurotrophic factor in neuronal plasticity and neuroregeneration: new pharmacological concepts for old and new drugs. *Neural. Regen. Res.* 2018; 13 (6): 983-984. DOI: 10.4103/1673-5374.233438. PMID: 29926822
70. Romeika J., Wurzelmann M., Sun D. TrkB receptor agonist 7,8-dihydroxyflavone and its therapeutic potential for traumatic brain injury. In: *Heidenreich K. (red.). New therapeutics for traumatic brain injury: prevention of secondary brain damage and enhancement of repair and regeneration.* 2017; 225-234. DOI: 10.1016/B978-0-12-802686-1.00014-6
71. Uluc K., Kendigelen P., Fidan E., Zhang L., Chanana V., Kintner D., Akture E., Song C., Ye K., Sun D., Ferrazzano P., Cengiz P. TrkB receptor agonist 7, 8 dihydroxyflavone triggers profound gender-dependent neuroprotection in mice after perinatal hypoxia and ischemia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2013; 12 (3): 360-370. DOI: 10.2174/18715273113129990061. PMID: 23469848
72. Kojima D., Nakamura T., Banno M., Umemoto Y., Kinoshita T., Ishida Y., Tajima F. Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males. *Int. J. Hyperthermia.* 2018; 34 (6): 834-839. DOI: 10.1080/02656736.2017.1394502. PMID: 29157042
73. Ostrowski R.P., Graupner G., Titova E., Zhang J., Chiu J., Dach N., Corleone D., Tang J., Zhang J.H. The hyperbaric oxygen preconditioning-induced brain is mediated by a reduction of early apoptosis after transient cerebral ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2008; 29 (1): 1-13. DOI: 10.1016/j.nbd.2007.07.020. PMID: 17822911
74. Chen X., Wang K. The fate of medications evaluated for ischemic stroke pharmacotherapy over the period 1995-2015. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016; 6 (6): 522-530. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.06.013. PMID: 27818918
75. Zhao H., Alam A., San C.Y., Eguchi S., Chen Q., Lian Q., Ma D. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: recent developments. *Brain Res.* 2017; 1665: 1-21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009
76. Wang J., Zhang S., Ma H., Yang S., Liu Z., Wu X., Wang S., Zhang Y., Liu Y. Chronic intermittent hypobaric hypoxia pretreatment ameliorates ischemia-induced cognitive dysfunction through activation of ERK1/2-CREB-BDNF pathway in anesthetized mice. *Neurochem. Res.* 2017; 42 (2): 501-512. DOI: 10.1007/s11064-016-2097-4. PMID: 27822668
77. Narantuya D., Nagai A., Sheikh A.M., Masuda J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Kim S.U. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PLoS One.* 2010; 5 (7): e11746. DOI: 10.1371/journal.pone.0011746. PMID: 20668522
78. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuroscience.* 2012; 210: 442-450. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.008. PMID: 22450229
79. Singh M., Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy. *Brain Res.* 2013; 1514: 98-106. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.027. PMID: 23340161
80. Taliyan R., Ramagiri S. Delayed neuroprotection against cerebral ischemia reperfusion injury: putative role of BDNF and GSK-3. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2016; 36 (4): 402-410. DOI: 10.3109/10799893.2015.1108338. PMID: 26554621
81. Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F. Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural. Plast.* 2017; 2017: 5965371. DOI: 10.1155/2017/5965371. PMID: 29464125
82. Wei H., Sun T., Tian Y., Wang K. Ginkgolide B modulates BDNF expression in acute ischemic stroke. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2017; 60 (4): 391-396. DOI: 10.3340/jkns.2016.1010.018. PMID: 28689387
83. Park C.H., Kwak Y.S. Analysis of energy restriction and physical activity on brain function: the role of ketone body and brain-derived neurotrophic factor. *J. Exerc. Rehabil.* 2017; 13 (4): 378-380. DOI: 10.12965/jer.1735028.514. PMID: 29114500
84. Shin M.K., Kim H.G., Kim K.L. A novel brain-derived neurotrophic factor-modulating peptide attenuates A 1-42-induced neurotoxicity in vitro. *Neurosci. Lett.* 2015; 595: 63-68. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.070. PMID: 25849526
85. Zhang Y., Lan R., Wang J., Li X.Y., Zhu D.N., Ma Y.Z., Wu J.T., Liu Z.H. Acupuncture reduced apoptosis and up-regulated BDNF and GDNF expression in hippocampus following hypoxia-ischemia in neonatal rats. *J. Ethnopharmacol.* 2015; 172: 124-132. DOI: 10.1016/j.jep.2015.06.032. PMID: 26116163
86. Fahimi A., Bakhti M.A., Moghadam S., Mojabi F.S., Sumanth K., McNerney M.W., Ponnusamy R., Salehi A. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF-TrkB signaling. *Brain Struct. Funct.* 2017; 222 (4): 1797-1808. DOI: 10.1007/s00429-016-1308-8. PMID: 27686571
87. Jeon Y.K., Ha C.H. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ. Health Prev. Med.* 2017; 22 (1): 27. DOI: 10.1186/s12199-017-0643-6. PMID: 29165142
88. Coelho F.G., Gobbi S., Andreatto C.A., Corazza D.I., Pedrosa R.V., Santos-Galduróz R.F. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-de-
67. Gudasheva T.A., Povamina P., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3545-3553. DOI: 10.2147/DDDT.S118768. PMID: 27843294
68. Han J., Pollak J., Yang T., Siddiqui M.R., Doyle K.P., Taravosh-Lahn K., Cekanaviciute E., Han A., Goodman J.Z., Jones B., Jing D., Massa S.M., Longo F.M., Buckwalter M.S. Delayed administration of a small molecule tropomyosin-related kinase B ligand promotes recovery after hypoxic-ischemic stroke. *Stroke.* 2012; 43 (7): 1918-1924. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641878. PMID: 22535263
69. Habtemariam S. The brain-derived neurotrophic factor in neuronal plasticity and neuroregeneration: new pharmacological concepts for old and new drugs. *Neural. Regen. Res.* 2018; 13 (6): 983-984. DOI: 10.4103/1673-5374.233438. PMID: 29926822
70. Romeika J., Wurzelmann M., Sun D. TrkB receptor agonist 7,8-dihydroxyflavone and its therapeutic potential for traumatic brain injury. In: *Heidenreich K. (red.). New therapeutics for traumatic brain injury: prevention of secondary brain damage and enhancement of repair and regeneration.* 2017; 225-234. DOI: 10.1016/B978-0-12-802686-1.00014-6
71. Uluc K., Kendigelen P., Fidan E., Zhang L., Chanana V., Kintner D., Akture E., Song C., Ye K., Sun D., Ferrazzano P., Cengiz P. TrkB receptor agonist 7, 8 dihydroxyflavone triggers profound gender-dependent neuroprotection in mice after perinatal hypoxia and ischemia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2013; 12 (3): 360-370. DOI: 10.2174/18715273113129990061. PMID: 23469848
72. Kojima D., Nakamura T., Banno M., Umemoto Y., Kinoshita T., Ishida Y., Tajima F. Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males. *Int. J. Hyperthermia.* 2018; 34 (6): 834-839. DOI: 10.1080/02656736.2017.1394502. PMID: 29157042
73. Ostrowski R.P., Graupner G., Titova E., Zhang J., Chiu J., Dach N., Corleone D., Tang J., Zhang J.H. The hyperbaric oxygen preconditioning-induced brain is mediated by a reduction of early apoptosis after transient cerebral ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2008; 29 (1): 1-13. DOI: 10.1016/j.nbd.2007.07.020. PMID: 17822911
74. Chen X., Wang K. The fate of medications evaluated for ischemic stroke pharmacotherapy over the period 1995-2015. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016; 6 (6): 522-530. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.06.013. PMID: 27818918
75. Zhao H., Alam A., San C.Y., Eguchi S., Chen Q., Lian Q., Ma D. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: recent developments. *Brain Res.* 2017; 1665: 1-21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009
76. Wang J., Zhang S., Ma H., Yang S., Liu Z., Wu X., Wang S., Zhang Y., Liu Y. Chronic intermittent hypobaric hypoxia pretreatment ameliorates ischemia-induced cognitive dysfunction through activation of ERK1/2-CREB-BDNF pathway in anesthetized mice. *Neurochem. Res.* 2017; 42 (2): 501-512. DOI: 10.1007/s11064-016-2097-4. PMID: 27822668
77. Narantuya D., Nagai A., Sheikh A.M., Masuda J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Kim S.U. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PLoS One.* 2010; 5 (7): e11746. DOI: 10.1371/journal.pone.0011746. PMID: 20668522
78. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuroscience.* 2012; 210: 442-450. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.008. PMID: 22450229
79. Singh M., Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy. *Brain Res.* 2013; 1514: 98-106. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.027. PMID: 23340161
80. Taliyan R., Ramagiri S. Delayed neuroprotection against cerebral ischemia reperfusion injury: putative role of BDNF and GSK-3. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2016; 36 (4): 402-410. DOI: 10.3109/10799893.2015.1108338. PMID: 26554621
81. Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F. Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural. Plast.* 2017; 2017: 5965371. DOI: 10.1155/2017/5965371. PMID: 29464125
82. Wei H., Sun T., Tian Y., Wang K. Ginkgolide B modulates BDNF expression in acute ischemic stroke. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2017; 60 (4): 391-396. DOI: 10.3340/jkns.2016.1010.018. PMID: 28689387
83. Park C.H., Kwak Y.S. Analysis of energy restriction and physical activity on brain function: the role of ketone body and brain-derived neurotrophic factor. *J. Exerc. Rehabil.* 2017; 13 (4): 378-380. DOI: 10.12965/jer.1735028.514. PMID: 29114500
84. Shin M.K., Kim H.G., Kim K.L. A novel brain-derived neurotrophic factor-modulating peptide attenuates A 1-42-induced neurotoxicity in vitro. *Neurosci. Lett.* 2015; 595: 63-68. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.070. PMID: 25849526
85. Zhang Y., Lan R., Wang J., Li X.Y., Zhu D.N., Ma Y.Z., Wu J.T., Liu Z.H. Acupuncture reduced apoptosis and up-regulated BDNF and GDNF expression in hippocampus following hypoxia-ischemia in neonatal rats. *J. Ethnopharmacol.* 2015; 172: 124-132. DOI: 10.1016/j.jep.2015.06.032. PMID: 26116163
86. Fahimi A., Bakhti M.A., Moghadam S., Mojabi F.S., Sumanth K., McNerney M.W., Ponnusamy R., Salehi A. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF-TrkB signaling. *Brain Struct. Funct.* 2017; 222 (4): 1797-1808. DOI: 10.1007/s00429-016-1308-8. PMID: 27686571
87. Jeon Y.K., Ha C.H. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ. Health Prev. Med.* 2017; 22 (1): 27. DOI: 10.1186/s12199-017-0643-6. PMID: 29165142
88. Coelho F.G., Gobbi S., Andreatto C.A., Corazza D.I., Pedrosa R.V., Santos-Galduróz R.F. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-de-

- rived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2013; 56 (1): 10-15. DOI: 10.1016/j.archger.2012.06.003. PMID: 22749404
89. Luo J., Zheng H., Zhang L., Zhang Q., Li L., Pei Zh., Hu X. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): pii: E455. DOI: 10.3390/ijms18020455. PMID: 28230741
 90. Bucur M., Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression. *J. Affect. Disord.* 2018; 238: 69-78. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.026. PMID: 29860185
 91. Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwalla R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke.* 2009; 40: 309-312. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.522144. PMID: 18845801
 92. Patz S., Wahle P. Neurotrophins induce short-term and long-term changes of cortical neurotrophin expression. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 20 (3): 701-708. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03519.x. PMID: 15255980
 93. Kuo L.T., Groves M.J., Scaravilli F., Sugden D., An S.F. Neurotrophin-3 administration alters neurotrophin, neurotrophin receptor and nestin mRNA expression in rat dorsal root ganglia following axotomy. *Neuroscience.* 2007; 147 (2): 491-507. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.023. PMID: 17532148
 94. Rosso P., De Nicolò S., Carito V., Fiore M., Iannitelli A., Moreno S., Tirassa P. Ocular nerve growth factor administration modulates brain-derived neurotrophic factor signaling in prefrontal cortex of healthy and diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2017; 23 (3): 198-208. DOI: 10.1111/cns.12661. DOI: 10.1111/cns.12661. PMID: 28044424
 95. Kiprianova I., Schindowski K., Bohlen und Halbach O., Krause S., Dono R., Schwaninger M., Unsicker K. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252-260. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.06.004. PMID: 15380477
 96. Аверушенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2015; 59 (2): 12-18. PMID: 26571801
 97. Gudashева T.A., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredenin S.B. A novel dimeric dipeptide mimetic of the nerve growth factor exhibits pharmacological effects upon systemic administration and has no side effects accompanying the neurotrophin treatment. *Neurosci. Med.* 2014; 5 (2): 101-108. DOI: 10.4236/nm.2014.52013
 98. Alyautdin R., Khalin I., Nafieza M.I., Haron M.H., Kuznetsov D. Nanoscale drug delivery systems and the blood-brain barrier. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 795-811. DOI: 10.2147/IJN.S52236. PMID: 24550672
 99. Shi Q., Zhang P., Zhang J., Chen X., Lu H., Tian Y., Parker T.L., Liu Y. Adenovirus-mediated brain-derived neurotrophic factor expression regulated by hypoxia response element protects brain from injury of transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neurosci. Lett.* 2009; 465 (3): 220-225. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.049. PMID: 19703519
 100. Zhang Y., Pardridge W.M. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1111 (1): 227-229. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.07.005. PMID: 16884698
 101. Shirakura M., Inoue M., Fujikawa S., Washizawa K., Komaba S., Maeda M., Watabe K., Yoshikawa Y., Hasegawa M. Postischemic administration of Sendai virus vector carrying neurotrophic factor genes prevents delayed neuronal death in gerbils. *Gene Ther.* 2004; 11 (9): 784-790. DOI: 10.1038/sj.gt.3302224. PMID: 14961067
 102. Zhu J.M., Zhao Y.Y., Chen S.D., Zhang W.H., Lou L., Jin X. Functional recovery after transplantation of neural stem cells modified by brain-derived neurotrophic factor in rats with cerebral ischemia. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (2): 488-498. DOI: 10.1177/147323001103900216. PMID: 21672352
 103. Kurozumi K., Nakamura K., Tamiya T., Kawano Y., Ishii K., Kobune M., Hirai S., Uchida H., Sasaki K., Ito Y., Kato K., Honmou O., Houkin K., Date I., Hamada H. Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol. Ther.* 2005; 11 (1): 96-104. DOI: 10.1016/j.jymthe.2004.09.020. PMID: 15585410
 104. Jeong C.H., Kim S.M., Lim J.Y., Ryu C.H., Jun J.A., Jeun S.S. Mesenchymal stem cells expressing brain-derived neurotrophic factor enhance endogenous neurogenesis in an ischemic stroke model. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 129145. DOI: 10.1155/2014/129145. PMID: 24672780
 105. Harris N.M., Ritzel R., Mancini N., Jiang Y., Yi X., Manickam D.S., Banks W. A., Kabanov A.V., McCullough L.D., Verma R. Nano-particle delivery of brain derived neurotrophic factor after focal cerebral ischemia reduces tissue injury and enhances behavioral recovery. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2016; 150-151: 48-56. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.09.003. PMID: 27619636
 106. Boado R.J., Pardridge W.M. The Trojan horse liposome technology for nonviral gene transfer across the blood-brain barrier. *J. Drug Deliv.* 2011; 2011: 296151. DOI: 10.1155/2011/296151. PMID: 22175028
 107. Ghosh B., Wang Z., Nong J., Urban M.W., Zhang Z., Trovillion V.A., Wright M.C., Zhong Y., Lepore A.C. Local BDNF delivery to the injured cervical spinal cord using an engineered hydrogel enhances diaphragmatic respiratory function. *J. Neurosci.* 2018; 38 (26): 5982-5995. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3084-17.2018. PMID: 29891731
 - rived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2013; 56 (1): 10-15. DOI: 10.1016/j.archger.2012.06.003. PMID: 22749404
 89. Luo J., Zheng H., Zhang L., Zhang Q., Li L., Pei Zh., Hu X. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): pii: E455. DOI: 10.3390/ijms18020455. PMID: 28230741
 90. Bucur M., Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression. *J. Affect. Disord.* 2018; 238: 69-78. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.026. PMID: 29860185
 91. Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwalla R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke.* 2009; 40: 309-312. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.522144. PMID: 18845801
 92. Patz S., Wahle P. Neurotrophins induce short-term and long-term changes of cortical neurotrophin expression. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 20 (3): 701-708. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03519.x. PMID: 15255980
 93. Kuo L.T., Groves M.J., Scaravilli F., Sugden D., An S.F. Neurotrophin-3 administration alters neurotrophin, neurotrophin receptor and nestin mRNA expression in rat dorsal root ganglia following axotomy. *Neuroscience.* 2007; 147 (2): 491-507. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.023. PMID: 17532148
 94. Rosso P., De Nicolò S., Carito V., Fiore M., Iannitelli A., Moreno S., Tirassa P. Ocular nerve growth factor administration modulates brain-derived neurotrophic factor signaling in prefrontal cortex of healthy and diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2017; 23 (3): 198-208. DOI: 10.1111/cns.12661. DOI: 10.1111/cns.12661. PMID: 28044424
 95. Kiprianova I., Schindowski K., Bohlen und Halbach O., Krause S., Dono R., Schwaninger M., Unsicker K. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252-260. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.06.004. PMID: 15380477
 96. Аверушенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Effect of the nerve growth factor mimetic GK-2 on post-resuscitation expression of neurotrophic factors. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2015; 59 (2): 12-18. PMID: 26571801
 97. Gudashева T.A., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredenin S.B. A novel dimeric dipeptide mimetic of the nerve growth factor exhibits pharmacological effects upon systemic administration and has no side effects accompanying the neurotrophin treatment. *Neurosci. Med.* 2014; 5 (2): 101-108. DOI: 10.4236/nm.2014.52013
 98. Alyautdin R., Khalin I., Nafieza M.I., Haron M.H., Kuznetsov D. Nanoscale drug delivery systems and the blood-brain barrier. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 795-811. DOI: 10.2147/IJN.S52236. PMID: 24550672
 99. Shi Q., Zhang P., Zhang J., Chen X., Lu H., Tian Y., Parker T.L., Liu Y. Adenovirus-mediated brain-derived neurotrophic factor expression regulated by hypoxia response element protects brain from injury of transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neurosci. Lett.* 2009; 465 (3): 220-225. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.049. PMID: 19703519
 100. Zhang Y., Pardridge W.M. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1111 (1): 227-229. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.07.005. PMID: 16884698
 101. Shirakura M., Inoue M., Fujikawa S., Washizawa K., Komaba S., Maeda M., Watabe K., Yoshikawa Y., Hasegawa M. Postischemic administration of Sendai virus vector carrying neurotrophic factor genes prevents delayed neuronal death in gerbils. *Gene Ther.* 2004; 11 (9): 784-790. DOI: 10.1038/sj.gt.3302224. PMID: 14961067
 102. Zhu J.M., Zhao Y.Y., Chen S.D., Zhang W.H., Lou L., Jin X. Functional recovery after transplantation of neural stem cells modified by brain-derived neurotrophic factor in rats with cerebral ischemia. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (2): 488-498. DOI: 10.1177/147323001103900216. PMID: 21672352
 103. Kurozumi K., Nakamura K., Tamiya T., Kawano Y., Ishii K., Kobune M., Hirai S., Uchida H., Sasaki K., Ito Y., Kato K., Honmou O., Houkin K., Date I., Hamada H. Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol. Ther.* 2005; 11 (1): 96-104. DOI: 10.1016/j.jymthe.2004.09.020. PMID: 15585410
 104. Jeong C.H., Kim S.M., Lim J.Y., Ryu C.H., Jun J.A., Jeun S.S. Mesenchymal stem cells expressing brain-derived neurotrophic factor enhance endogenous neurogenesis in an ischemic stroke model. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 129145. DOI: 10.1155/2014/129145. PMID: 24672780
 105. Harris N.M., Ritzel R., Mancini N., Jiang Y., Yi X., Manickam D.S., Banks W. A., Kabanov A.V., McCullough L.D., Verma R. Nano-particle delivery of brain derived neurotrophic factor after focal cerebral ischemia reduces tissue injury and enhances behavioral recovery. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2016; 150-151: 48-56. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.09.003. PMID: 27619636
 106. Boado R.J., Pardridge W.M. The Trojan horse liposome technology for nonviral gene transfer across the blood-brain barrier. *J. Drug Deliv.* 2011; 2011: 296151. DOI: 10.1155/2011/296151. PMID: 22175028
 107. Ghosh B., Wang Z., Nong J., Urban M.W., Zhang Z., Trovillion V.A., Wright M.C., Zhong Y., Lepore A.C. Local BDNF delivery to the injured cervical spinal cord using an engineered hydrogel enhances diaphragmatic respiratory function. *J. Neurosci.* 2018; 38 (26): 5982-5995. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3084-17.2018. PMID: 29891731

Поступила 28.08.18

Received 28.08.18